PHENYLJODOSODIACETAT - SPALTUNG UND BILDUNG VON MANNICHBASEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sigrid Dörnbrack
aus Lübeck

1973

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0110

PHENYLJODOSODIACETAT - SPALTUNG UND BILDUNG VON MANNICHBASEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des
Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Sigrid Dörnbrack
aus Lübeck

1972

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Februar 1973

1. Referent: Professor Dr. H. Möhrle

2. Referent: Professor Dr. K.-H. Frömming

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

M E I N E N E L T E R N

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans Möhrle

im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.
Für seine großzügige Unterstützung und das mir jederzeit entgegengebrachte Wohlwollen möchte ich sehr herzlich danken.

Seite

D. Reaktion der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile mit Quecksilber(II)-ÄDTA 44

1. Umsetzung der Aminonitrile mit Hg(II)-ÄDTA 46
2. Bildung eines Cyclopropan-Derivates 48

Zusammenfassung 53

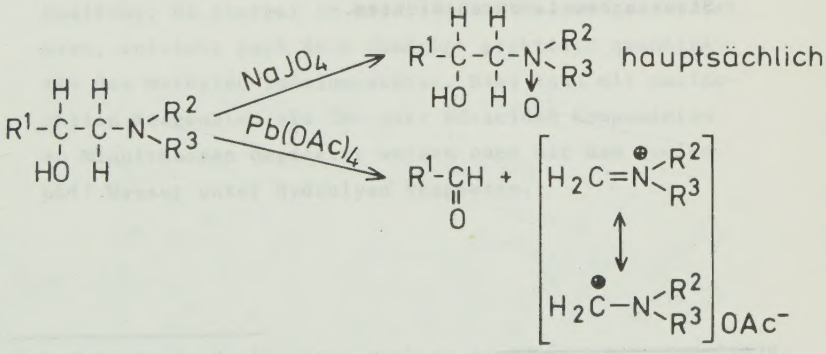
Beschreibung der Versuche 58

Literaturverzeichnis 95

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Als "glykolspaltende Reagenzien" werden in der analytischen oder präparativen Chemie vorzugsweise vier Substanzen benutzt: Perjodsäure bzw. Alkaliperjodate, Natriumwismutat, Bleitetraacetat und Phenyljodosodiacetat. Im Laufe der in der Literatur beschriebenen Untersuchungen ergab sich jedoch, daß bei den meisten Reagenzien keine absolute Spezifität hinsichtlich einer C-C-Spaltung vicinaler Diole besteht, sondern daß andere Verbindungsklassen ebenfalls, teilweise unter Spaltung und auch durch einfache Oxidation angegriffen werden. In diesem Zusammenhang traten besonders stickstoffhaltige Verbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen hervor.

Beim Natriumwismutat haben sich nach neueren Untersuchungen[1] die ursprünglich beschriebenen günstigen Eigenschaften des Reagenzes nicht bestätigt. Wismutat zeigt bereits bei der Spaltung von einfachen Glykolen so viele Nebenreaktionen, daß es lediglich als starkes Oxidans, nicht aber als glykolspaltendes Reagens angesehen werden muß.



1) H. Möhrle u. W. Haug, Arch. Pharmaz. 300, 520 (1967)

Durch Perjodat, das eine relativ hohe Spezifität aufweist, werden N-tertiäre α-Aminoalkohole in wäßriger Lösung hauptsächlich zu Aminoxiden oxidiert und nur in untergeordnetem Maße läuft eine glykolanaloge Spaltung ab[2].

Bei der Umsetzung der N-tertiären α-Aminoalkohole mit Bleitetraacetat in absoluten Lösungsmitteln hatte Roth[3) 4)] eine Spaltung festgestellt, die zu aminomethylierenden Agenzien führte.

Mit Phenyljodosodiacetat fehlen bisher entsprechende Studien vollständig.

Ziel der Arbeit war es daher:

1. Die Einwirkung von Phenyljodosodiacetat in wasserfreiem Medium auf N-tertiäre α-Aminoalkohole zu untersuchen.

2. Bei einer glykolanalogen Spaltung Versuche durchzuführen mit dem Ziel, die Carbonium-Imonium-Verbindung als Mannichbase abzufangen.

3. Unabhängige Synthesen der Aminomethylierungsprodukte zum Strukturbeweis durchzuführen.

---

2) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 300, 339 (1967)

3) H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 294, 427 (1961)

4) H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 294, 623 (1961)

A PHENYLJODOSODIACETAT ALS "GLYKOLSPALTENDES REAGENS"

Phenyljodosodiacetat wurde von Criegee[5] als glykolspaltendes Reagens eingeführt und vorzugsweise zu analytischen bzw. kinetischen Untersuchungen eingesetzt, wobei als Substrate bisher nur 1,2-Diole vorgegeben worden waren.

Es interessierte nun, ob mit N-analogen Verbindungen ebenfalls Spaltungen auftreten, wie es von Roth[3) 4)] mit Bleitetraacetat, von Möhrle[2] mit Perjodat beschrieben wurde. Zu diesem Zweck wurden N-tertiäre Basen vom 1-Phenyl-2-amino-äthanol(1)-Typ mit Phenyljodosodiacetat umgesetzt.

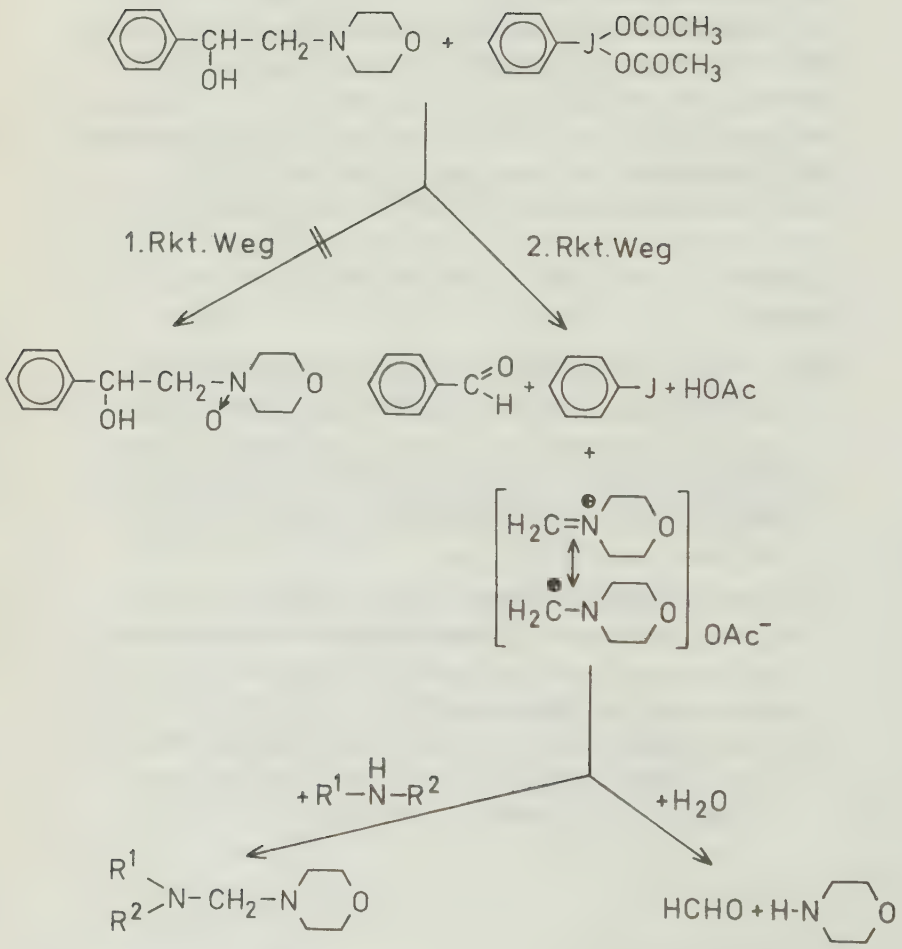
Dabei waren grundsätzlich zwei Reaktionswege möglich:

1. Das Verhalten ist ähnlich dem Perjodat. Hier erfolgt - allerdings in wäßriger Lösung - zur Hauptsache eine Oxidation unter Bildung des Aminoxids. Eine C-C-Spaltung, wie sie für glykolspaltende Reagenzien typisch ist, läuft nur nebenbei ab.

2. Der Reaktionsablauf entspricht der Bleitetraacetat-Spaltung. Da hierbei in wasserfreiem Medium gearbeitet wird, entsteht nach Roth zunächst praktisch quantitativ das Methylen-Imonium-acetat. Dies kann mit nucleophilen Reagenzien als CH- oder NH-aciden Komponenten zu Mannichbasen umgesetzt werden oder mit dem Nucleophil Wasser unter Hydrolyse reagieren.

---

5) R.Criegee u. H. Beucker, Liebigs Ann.Chem. 541, 218 (1939)

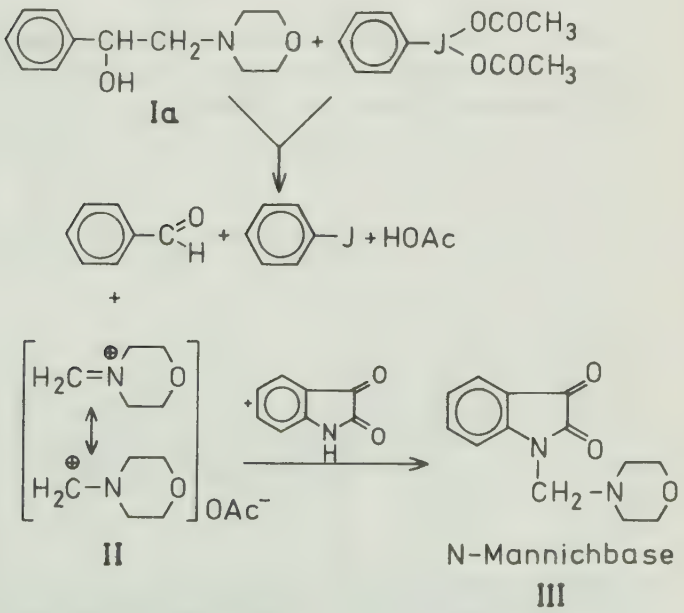

1.Rkt. Weg
2. Rkt. Weg
J + HOAc
OAc⁻
+H₂O
HCHO + H-N
O

1. Spaltung der α-Aminoalkohole mit Phenyljodosodiacetat

Der erste Reaktionsweg ist auszuschließen, denn es kann kein Aminoxid nachgewiesen werden, wie durch Vergleich mit authentischer Substanz gesichert ist.

Dagegen erhält man in Analogie zur Bleitetraacetatbehandlung aus 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) nach wäßriger Aufarbeitung Benzaldehyd, Formaldehyd und Morpholin, also eine C-C-Spaltung, die auf eine Carbonium-Imonium-Zwischenstufe deutet.

Tatsächlich gelingt es, durch Zugabe von NH-aciden Komponenten zum wasserfreien Ansatz entsprechende Mannichbasen zu gewinnen. Ein Beispiel ist die Spaltung von 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) (Ia) und anschließende Umsetzung des Reaktionsprodukts, das als Methylen-Imonium-Ion II formuliert wird, mit Isatin zur N-Mannichbase III.



Die Reaktionsgeschwindigkeit unterscheidet sich jedoch erheblich von der der Bleitetraacetat-Spaltung. Während die Umsetzung mit Bleitetraacetat bei 40° innerhalb weniger Minuten beendet ist, beträgt die Reaktionszeit beim Phenyljodosodiacetat unter analogen Bedingungen bis zu 48 Std. und länger; bei höherer Temperatur erniedrigt sie sich entsprechend. Dabei kann die Zeit bis zum Verbrauch des Reagenzes durch Tüpfeln mit Kaliumjodid-Stärke ermittelt werden.
Diese Beobachtungen entsprechen den bisherigen Erfahrungen bei vicinalen Diolen[6], bei denen sich Phenyljodosodiacetat ebenfalls als "langsameres Bleitetraacetat" erwiesen hat.

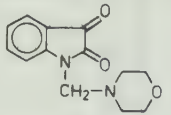
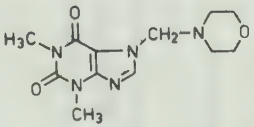
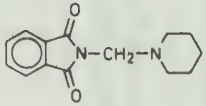
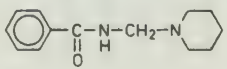
2. Vergleich der Ausbeuten an N-Mannichbasen bei der Bleitetraacetat-Spaltung und der Phenyljodosodiacetat-Spaltung

In Tabelle 1 wird eine vergleichende Übersicht der Reaktionszeiten und Ausbeuten (Konzentration: je 0,001 mol Ausgangssubstanz in 20 ml abs. Benzol) gegeben.

---

6) S.J.Angyal u. R.J.Young, J.Amer.chem.Soc. 81, 5251 (1959)

Tabelle 1:

Mannichbase	Pb(OAc)4-Spaltung[+]			PJD-Spaltung[+]		
	Temp.	Zt.bis z. Verbrauch d.Reagenz.	Ausbeute[4]	Temp.	Zt.bis z. Verbrauch d.Reagenz.	Ausbeute (bez. 1x umkrist.)
 III	40°	wenige Minuten	84 %	80-90°	10-12 Std.	24,4 % d.Th.
				40°	40-50 Std.	36,5 % d.Th.
 IV	40°	wenige Minuten	96 %	40°	~24 Std.	32 % d.Th.
 V	40°	wenige Minuten	99 %	40-50°	~40 Std.	~30 % d.Th.
				200°	24 Std. Reag.war früher verbr.	~ 5 % d.Th.
 VI	40°	wenige Minuten	85 %	40-50°	~ 20 Std.	nur dc festgestellt

+) Im weiteren Verlauf der Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:
PJD = Phenyljodosodiacetat
$Pb(OAc)_4$ = Bleitetraacetat

Außer der großen Reaktionsträgheit des Phenyljodosodiacetats fiel zunächst eine starke Diskrepanz in den Ausbeuten an N-Mannichbasen im Vergleich zu den Literaturangaben bei der Bleitetraacetat-Spaltung auf. Während die Reaktionen mit Bleitetraacetat oft nahezu quantitativ verlaufen, sinken die Ausbeuten bei der Spaltung mit Phenyljodosodiacetat auf etwa 30-40 Prozent und liegen oft sogar noch erheblich darunter.
Dieses war um so erstaunlicher, als bei einer langsamen Spaltung der N-tertiären α-Aminoalkohole auch eine successive Bildung der Methylen-Imonium-Ionen gegeben sein sollte und damit ein schrittweises Abfangen zur Mannichbase.

Eine Erklärung für die realen Verhältnisse wäre durch folgende Möglichkeiten gegeben:

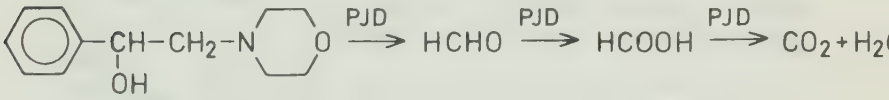
1. Die Phenyljodosodiacetat-Spaltung verläuft unter den gegebenen Bedingungen nicht vollständig.
2. Das auftretende Zwischenprodukt, das als Mannichreagens fungiert, ist entweder instabil oder führt die Aminomethylierung nicht rasch genug durch.
3. Das Spaltprodukt unterliegt vor der Mannichreaktion einer Oxidation.
4. Das angenommene Endprodukt, d.h. die Mannichbase, wird weiter oxidiert.

Dies wurde experimentell überprüft.

Beim Einsetzen äquimolekularer Mengen an N-tertiärem α-Aminoalkohol, NH-acider Komponente und Phenyljodosodiacetat war nach einer gewissen Reaktionszeit der Ver-

brauch des Reagenzes durch Tüpfeln ermittelt worden. Eine anschließende dünnschichtchromatographische Auftrennung des Ansatzes zeigte jedoch, daß neben etwa 40 Prozent unveränderter NH-acider Komponente auch noch unveränderter Aminoalkohol vorlag.

Dieses Ergebnis ließ den Verdacht aufkommen, daß im Gegensatz zum Bleitetraacetat das Phenyljodosodiacetat neben der glykolspaltenden Eigenschaft oxidative Nebenwirkungen besitzen müßte.



Ia

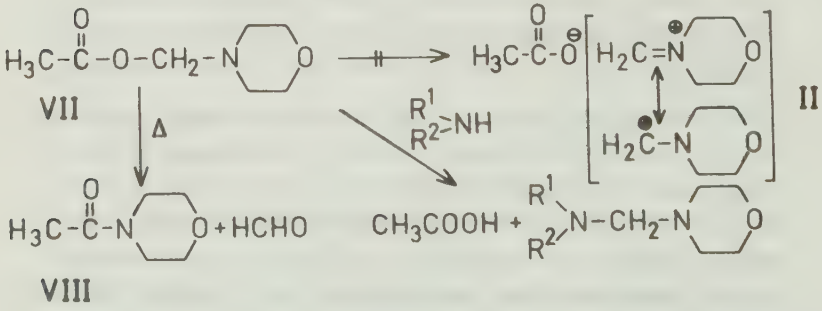
Tatsächlich kann auch im wasserfreien Ansatz von 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) (Ia) mit Phenyljodosodiacetat bei 80° Ölbadtemperatur nach kurzer Reaktionszeit Formaldehyd stark positiv nachgewiesen werden. Bei einem analogen Ansatz bei 40° Ölbadtemperatur verläuft der Nachweis auf Formaldehyd ebenfalls positiv, wenn auch etwas schwächer.

Um festzustellen, ob die Oxidation auf der Stufe des Formaldehyds stehen bleibt oder eine Weiteroxidation über Ameisensäure zum Kohlendioxid erfolgt, wurden die Ansätze auf die Bildung von Kohlendioxid überprüft und seine Entstehung eindeutig nachgewiesen. In Parallelversuchen mit jeweils Formaldehyd und Ameisensäure unter analogen Bedingungen wurde diese Weiteroxidation ebenfalls gesichert und bewiesen.

Zur Klärung der Frage, ob auch die durch Abfangen der Methylen-Imonium-Ionen mit der NH-aciden Komponente sich bildende N-Mannichbase oxidativ von Phenyljodosodiacetat zersetzt wird, wurde N-Morpholino-methylisatin (III) und Phenyljodosodiacetat bei jeweils 40° und 80° Ölbadtemperatur analog angesetzt. Auch bei diesen Ansätzen waren Formaldehyd und Kohlendioxid schon nach kurzer Zeit nachzuweisen und nur noch etwa 50 Prozent der eingesetzten Mannichbase wurden nach Verbrauch des Reagenzes unverändert zurückerhalten.

Hierbei kann eine mögliche Thermolabilität der N-Mannichbase bei erhöhter Reaktionstemperatur aufgrund von Vergleichsversuchen ausgeschlossen werden.

Das Studium des Spaltprodukts ergab, daß es sich dabei nach den Versuchen von Böhme und Mitarbeitern[7] nicht um eine salzartige Methylen-Imonium-Verbindung II handelt, sondern um ein N-tertiäres Aminomethylacetat VII, das aber unpolar gebaut ist.



7) H.Böhme, H.J.Bohn, E.Köhler u. J.Roehr, Liebigs Ann.Chem. 664, 130 (1963)

Dieser Verbindungstyp ist relativ instabil und gibt schon an der Luft Formaldehyd ab. Versuche von Böhme[7] zeigten zusätzlich, daß beim Erwärmen thermische Zersetzung eintritt, die bei ca. 80° unter Verharzung und Abgabe von Formaldehyd quantitativ verläuft. Dabei konnte jeweils nur sehr wenig N-Acetylamin VIII nachgewiesen werden. Als Aminomethylierungsreagenzien reagieren die N-tert. Aminomethylacetate bedeutend langsamer und in schlechteren Ausbeuten als Methylen-Imonium-Halogenide.

Wie bei der Bleitetraacetat-Spaltung[8] erwiesen sich auch bei der Phenyljodosodiacetat-Spaltung als günstigste Konzentrations- und Arbeitsverhältnisse, wenn stöchiometrische Mengen an Aminoalkohol, Phenyljodosodiacetat und NH-acider Komponente in der Größenordnung von 0,001 Mol in 20 ml abs. Benzol bei 40° Ölbadtemperatur unter magnetischem Rühren umgesetzt werden. Beim Einsetzen von 0,01 Mol sinken die Ausbeuten rapide um etwa 10 Prozent absolut.

Es wurde nun untersucht, ob analog der Spaltung mit Bleitetraacetat[8] auch mit Phenyljodosodiacetat eine glykolanaloge Spaltung in verschiedenen Lösungsmitteln möglich ist und evtl. durch Variieren des Reaktionsmilieus eine Erhöhung der Spaltungsrate erreicht werden könnte.

Dabei zeigte sich, daß in Chloroform und in noch stärkerem Ausmaß in Dioxan die glykolspaltende Eigenschaft vermindert wird. Die Bildung der N-Mannichbase und damit eine C-C-Spaltung kann zwar nachgewiesen werden, die Ausbeuten sinken jedoch auf ein Minimum.

---

8) Habilitationsschrift H.J.Roth, Würzburg 1960

Als NH-acide Komponenten wurden Phthalimid, Theophyllin, Isatin und Benzamid eingesetzt. Die Mannichbase des Isatins III kristallisierte aus dem noch warmen Ansatz in mäßiger Ausbeute aus. Das Phthalimid-Derivat V und das Theophyllin-Derivat IV wurden ebenfalls isoliert, jedoch lagen hier die Ausbeuten wesentlich tiefer als bei der Bleitetraacetat-Spaltung (vgl. Tabelle S.7).
Beim Benzamid-Derivat VI gelang eine Isolierung aus dem Ansatz nicht. Seine Identifizierung erfolgte durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit einem Literaturpräparat. Die übrigen N-Mannichbasen wurden jeweils im Vergleich mit authentischem Material identifiziert.

Ein Abfangen des entstandenen Aminomethylierungs-Reagenzes mit CH-aciden Substanzen ist jedoch bei der Phenyljodosodiacetat-Methode im Gegensatz zur Bleitetraacetat-Spaltung nicht mehr möglich.

Tabelle 2 gibt eine vergleichende Übersicht der unveränderten Ausgangssubstanzen in Abhängigkeit von Reaktionstemperaturen und -zeiten bei der C-Aminomethylierung mit Acetophenon (Konzentration: je 0,01 mol Ausgangssubstanz in 20 ml abs. Benzol)

Tabelle 2:

Reaktions-Temperatur	Reaktions-Zeit	Menge an unveränd. Acetophenon	Menge an unveränd. α-Aminoalkohol[+)]
RT	48 Std.	100 %	45 %
40-50°	20 Std.		
40-50°	60 Std.		
80°	4 Std.		
80°	24 Std.		~ 21 %

In mehreren Versuchen mit Acetophenon als CH-acider Komponente, die bei verschiedenen Reaktionstemperaturen von jeweils 40° und 80° und bei verschieden langen Reaktionszeiten von 4 Std. bis zu 24 Std. und länger durchgeführt worden waren, konnte weder im Gesamtansatz durch dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischer Substanz noch nach der Aufarbeitung der Ansätze die Spur einer C-Mannichbase nachgewiesen werden. Es wurden lediglich die unveränderte Menge an eingesetztem Acetophenon und je nach Reaktionsdauer und -temperatur zwischen 20 und 45 Prozent

+) Berechnet aus 1x umkrist. Hydrochlorid des α-Aminoalkohols

des eingesetzten Aminoalkohols zurückerhalten.

Da auch bei der Umsetzung mit Acetophenon von äquimolekularen Mengen, allerdings hier in der Größenordnung von 0,01 Mol, ausgegangen worden war, verstärkten diese Ergebnisse ebenfalls die Annahme, daß beim Phenyljodosodiacetat neben der glykolanalogen Spaltung oxidative Nebenwirkungen auftreten.
Beim Einsetzen von CH-aciden Substanzen tritt die Konkurrenz zwischen diesen Eigenschaften noch stärker als bei der Kupplung mit NH-aciden Substanzen in Erscheinung. Die bei der glykolanalogen Umsetzung entstehenden N-tert. Aminomethylacetate reagieren grundsätzlich, wie schon Böhme und Mitarbeiter[7] gezeigt haben, mit CH-aciden Komponenten langsamer und in geringerer Ausbeute als mit den vergleichsweise nucleophileren NH-aciden Stoffen. Damit ist aber auch gleichzeitig wegen der großen Zersetzungsgeschwindigkeit des aminomethylierenden Agens unter den gegebenen Bedingungen eine weitgehende Zerstörung induziert, ehe die Möglichkeit besteht, eine Mannichreaktion einzugehen. Die daher wahrscheinlich nur in sehr geringer Menge gebildete C-Mannichbase wird aber sofort wieder oxidativ zerlegt. Ebenso verläuft unter relativ raschem Verbrauch von Phenyljodosodiacetat eine teilweise oxidative Zersetzung des Aminomethylacetats in Formaldehyd und Weiteroxidation über Ameisensäure zu Kohlendioxid, so daß beim Reaktionsende immer noch unveränderter Aminoalkohol vorliegt.

3. Dünnschichtchromatographische Untersuchung

Um sofort Aussagen über das Entstehen von N- und C-Mannichbasen bei glykolanalogen Spaltungen mit Phenyljodosodiacetat machen zu können, wurde versucht, ein dünnschichtchromatographisches Verfahren zum direkten Nachweis der Basen aus den Gesamtansätzen zu erarbeiten.

Dabei war ein einheitliches Verfahren zur Auftrennung aller eingesetzten Mannichbasen von vornherein nicht zu erwarten. Einerseits sind die Mannichbasen sehr unterschiedlich in ihren Strukturen und in ihrem Stabilitätsverhalten, andererseits sollten aber auch noch die Ausgangsstoffe und die Aminomethylierungsprodukte ausreichend unterschiedliche Rf-Werte zeigen, um eindeutige Aussagen über die Bildung der Mannichbasen in den jeweiligen Ansätzen aufgrund der dünnschichtchromatographischen Auftrennung machen zu können.

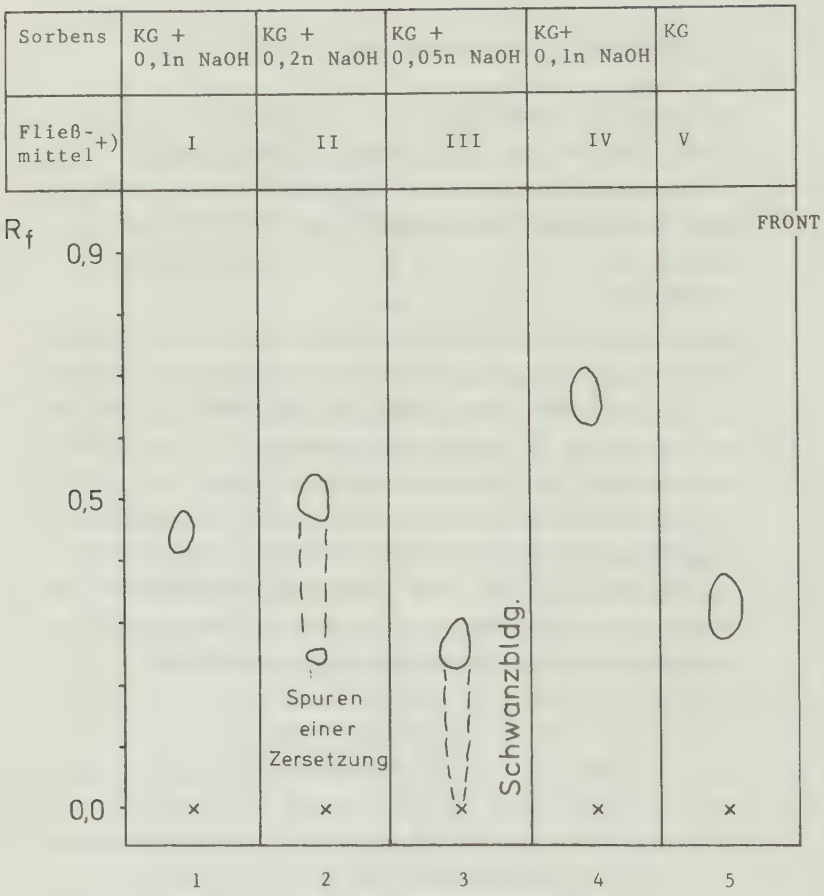


Abb. 1: Schematisches Dünnschichtchromatogramm

1 N-Piperidino-methylbenzamid

2 N-Piperidino-methylphthalimid

3 N-Morpholino-methylisatin

4 7-Morpholino-methyltheophyllin

5 ω-Piperidino-propiophenon

+) Fließmittelsysteme s. Beschreibung der Versuche S.59

Die C-Mannichbasen lassen sich auf Kieselgel in einem Methanol/Ammoniak-Gemisch unzersetzt chromatographieren.

Dagegen tritt bei den N-Mannichbasen, die sehr viel säureempfindlicher sind, auf Kieselgel selbst bei Verwendung eines basischen Fließmittels immer eine Zersetzung in die Ausgangsstoffe ein; auf neutralem und basischem Aluminiumoxid ist ebenfalls mit den verschiedensten Fließmittelsystemen eine Auftrennung der Gemische infolge Schwanzbildung nicht möglich.

Erst auf Kieselgel, das mit Natronlauge behandelt worden ist, läßt sich ein Teil der N-Mannichbasen unzersetzt chromatographieren. Je nach Stabilität müssen dabei als Sorbens ein Kieselgel mit verschiedenem Natriumhydroxid-Gehalt und wechselnde Fließmittelsysteme verwendet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden:

1. Die Spaltung von N-tert. vicinalen Hydroxyaminen verläuft mit Phenyljodosodiacetat zwar prinzipiell gleich wie mit Bleitetraacetat, jedoch wesentlich langsamer.

2. Zur Erzielung einer präparativ brauchbaren Reaktionsgeschwindigkeit mit Phenyljodosodiacetat muß bei höherer Temperatur gearbeitet werden. Darunter leidet die Spezifität des Reagenzes, so daß zusätzlich "normale" Oxidationen von Formaldehyd zu Ameisensäure und darüberhinaus zu Kohlendioxid und Wasser eintreten. Gleichzeitig werden auch entstandene Mannichbasen oxidativ verändert.

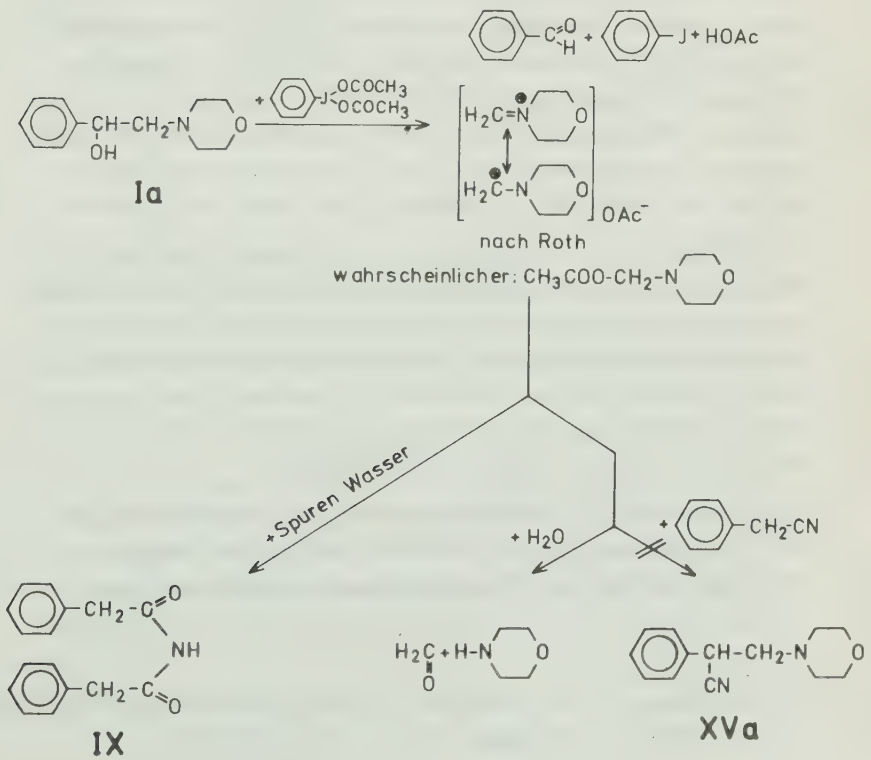
3. Entgegen der Annahme von Roth fungiert als aminomethylierendes Agens nicht eine Methylen-Imonium-Verbindung, sondern N-tert. Aminomethylacetat. Dies erklärt die geringere Umsetzungsgeschwindigkeit mit nucleophilen Komponenten und die Zersetzung des Reagenzes bei höherer Temperatur. Es können daher bei der Phenyljodosodiacetat-Spaltung keine C-Mannichbasen isoliert werden.

Insgesamt ist aus diesen Gründen die Reaktion mit Phenyljodosodiacetat schlecht steuerbar und deshalb der Bleitetraacetat-Spaltung unterlegen.

B DIACYLAMINE

1. Einsetzen von Benzylcyanid als CH-acide Komponente bei der Spaltung N-tertiärer α-Aminoalkohole mit Phenyljodosodiacetat

Bei dem Versuch, glykolanaloge Spaltungen mit N-tertiären α-Aminoalkoholen durchzuführen und die entstehende aminomethylierende Komponente mit CH-aciden Stoffen abzufangen, wurde auch Benzylcyanid eingesetzt, um aus dem 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) (Ia) das beschriebene 2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa) zu erhalten.



Auch bei überschüssigem Benzylcyanid, das gleichzeitig als Lösungsmittel diente, konnte das Morpholinonitril XV nicht gewonnen werden. Dagegen resultierte nach 20stündigem Rühren bei 200° nach dem Abkühlen überraschenderweise das symmetrische Diphenyldiacetamid (IX), dessen Struktur durch Elementaranalyse und spektrales Verhalten gesichert wurde. Als Bruchstücke einer gleichzeitig verlaufenden glykolanalogen Spaltung des Aminoalkohols wurden im Ansatz neben Spuren von Ausgangssubstanz Benzaldehyd, Formaldehyd und Morpholin nachgewiesen.

Dieser Reaktionsverlauf legte nahe, daß Ia an der Umsetzung zum symmetrischen Diphenyldiacetamid (IX) unbeteiligt ist, weshalb der Versuch nur mit Benzylcyanid und Phenyljodosodiacetat wiederholt wurde. Dabei zeigte sich, daß bei gleichem Endprodukt die Reaktion temperaturabhängig ist. Erst oberhalb 175°, günstiger bei 200°, kommt es zur Umsetzung. Bei etwa 180° entstehen kurzfristig violette Dämpfe. Aus analogen Versuchen mit Jod anstelle von Phenyljodosodiacetat resultierte kein Diacylamin, womit eine oxidative Wirkung des bei der Reaktion entstehenden Jods ausgeschlossen werden kann.

Nach Sandin und McCormack[9] soll oberhalb 160° beim Erhitzen von Phenyljodosodiacetat Zersetzung eintreten, wobei neben anderen Produkten Jodbenzol und Acetat-Radikale entstehen, die verschieden weiter reagieren. In Gegenwart von Wasser kann es zur Bildung von Essigsäure und damit zu einer teilweisen Verseifung des Benzylcyanids kommen.

Colby und Dodge[10] hatten Benzylcyanid und Essigsäure auf 260° im Druckrohr erhitzt und das symmetrische Diphenyldiacetamid erhalten. Als Reaktionsmechanismus nahmen sie

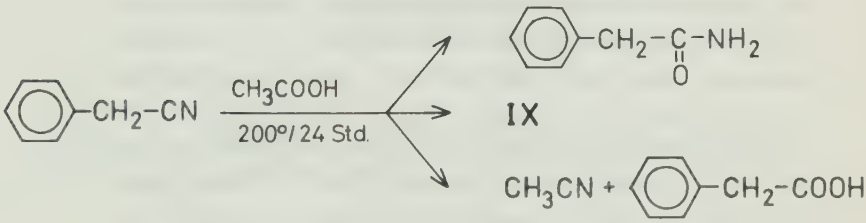
---

9) R.B.Sandin u. W.B.McCormack, J.Amer.chem.Soc. 67, 2051 (1945)

10) C.E.Colby u. F. Dodge, A.Ch.J. 13, 1 (1891)

primär einen Austausch der Nitril-Gruppe gegen die Carboxyl-Gruppe und anschließend eine Reaktion zwischen nichtumgesetztem Nitril und entsprechender Säure zum Diacylamin an. Sie konnten jedoch ihre Hypothese nicht stützen, da ihnen kein Nachweis der geforderten Nebenprodukte Acetonitril und Phenylessigsäure gelang.

2. Bildung eines Diacylamins



Wir ließen Benzylcyanid mit einem 10proz. Zusatz von Essigsäure 24 Std. bei 200° im Ölbad reagieren. Es entstand zu gleichen Teilen symmetrisches Diphenyldiacetamid (IX) und Phenylacetamid neben Acetonitril und Spuren von Phenylessigsäure.

Um zu klären, ob für diese Reaktion die Acetyl-Gruppe oder die freie Carboxyl-Funktion ausschlaggebend ist, wurde anstelle der Essigsäure frisch destilliertes Acetanhydrid eingesetzt. Es bildete sich kein Diacylamin. Wird statt Essigsäure Ameisensäure verwendet, so sinkt die Ausbeute an Diacylamin erheblich und es tritt lediglich Verseifung zum Amid ein, was auf der stärkeren Acidität der Ameisensäure beruhen dürfte.

Es stellte sich jetzt die Frage, ob das für die Bildung der Essigsäure erforderliche Wasser erst bei der Reaktion zwischen Benzylcyanid und Phenyljodosodiacetat gebildet oder durch die Ausgangsstoffe und die Luftfeuchtigkeit eingeschleppt wird.

Dazu wurde eine Probe von Phenyljodosodiacetat mehrere Tage über Phosphorpentoxid getrocknet und anschließend der Wassergehalt nach der Karl-Fischer-Methode bestimmt. Die Titration und auch die Elementaranalyse zeigten eindeutig, daß das Phenyljodosodiacetat kein Kritallwasser enthielt. Wird zusätzlich noch das eingesetzte Benzylcyanid über Phosphorpentoxid getrocknet, mehrmals destilliert und möglichst unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit und gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff gearbeitet, so kann die Bildung des Diacylamins auf ein Minimum reduziert werden. Damit ist aber bewiesen, daß das für die Reaktion erforderliche Wasser von außen eingeschleppt wird.

Bei der Reaktion von Benzylcyanid mit Essigsäure handelt es sich um den Spezialfall einer allgemeinen Methode zur Darstellung von Diacylaminen. Diese entstehen durch Erhitzen von Nitrilen mit organischen Säuren auf höhere Temperaturen. Ob als Reaktionsprodukte gemischte oder symmetrische Diacylamine entstehen, hängt davon ab, welche Art von Nitrilen mit aliphatischen oder aromatischen Säuren umgesetzt werden[10].

Wir untersuchten am Benzylcyanid/Essigsäure-System die Reaktionsbedingungen und mögliche Reaktionsschritte.

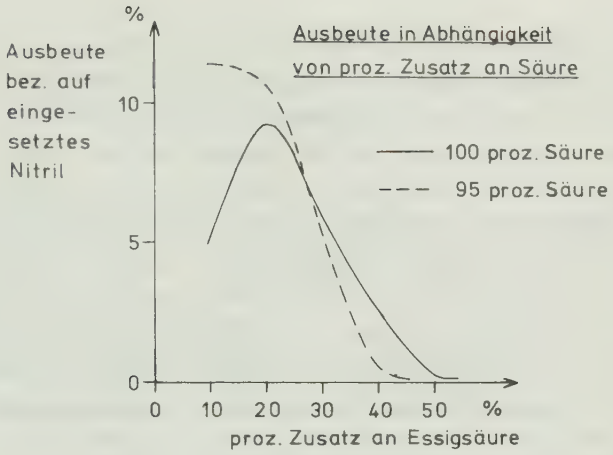


Abb. 2a: Ausbeute an sym. Diphenyldiacetamid (IX) in Abhängigkeit von prozentualem Zusatz an Essigsäure

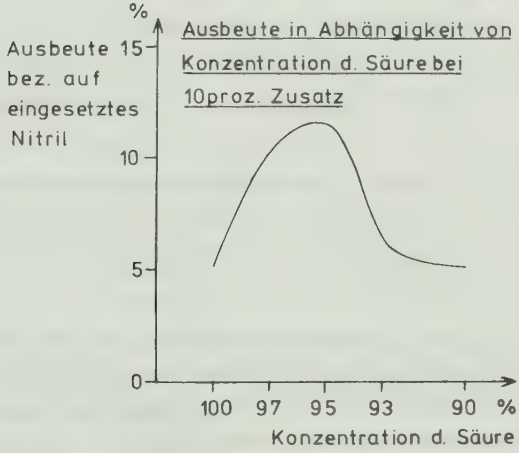


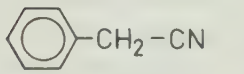
Abb. 2b: Ausbeute an sym. Diphenyldiacetamid (IX) in Abhängigkeit von der Essigsäurekonzentration bei 10proz. Zusatz

Läßt man Benzylcyanid und Essigsäure unter magnetischem Rühren im Ölbad reagieren, so kommt es erst oberhalb 175° zur Bildung des Diacylamins. Maximale Ausbeuten werden bei einem Zusatz von 10 Prozent Essigsäure erhalten. Wird die Zugabe an Essigsäure erhöht, so sinkt die Ausbeute und es kommt schließlich bei einer Konzentration von 50 Prozent überhaupt nicht mehr zur Diacylaminbildung. Durch den erhöhten Zusatz fällt die Siedetemperatur und es wird damit die erforderliche Reaktionstemperatur nicht mehr erreicht. Ebenso verhält es sich mit der Konzentration der eingesetzten Essigsäure. Die Ausbeuten steigen von Essigsäure bis zur 95proz. Essigsäure kontinuierlich an und fallen dann wieder.
Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Reaktionsdauer. Versuche zeigten, daß die Ausbeuten sich direkt proportional zur Reaktionszeit verhalten. Sie ist jedoch begrenzt, da die heiße Lösung sich bei der geringsten Berührung mit Luft verfärbt und Zersetzung eintritt, weshalb unter Stickstoff gearbeitet wurde. Ein Abkürzen der Reaktionszeit im Stahl-Autoklaven ist nicht möglich, da der Ansatz durch Berührung mit Metall katalytisch zersetzt wird.

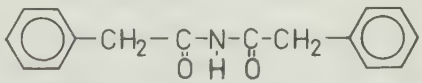
Um reproduzierbare Reaktionsbedingungen zu erhalten, haben wir schließlich die Reaktion 24 Std. bei 200° im Bombenrohr durchgeführt, obwohl hier nicht die maximalen Ausbeuten erreicht werden.

Zur Klärung des Reaktionsmechanismus wurde bei dem Ansatz Benzylcyanid/Essigsäure eine Produktanalyse durchgeführt. Dabei ergab eine Destillation des Gesamtansatzes in geringer Ausbeute ein farbloses Destillat, das aufgrund des Siedepunktes und der IR-Daten als Acetonitril, welches

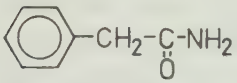
noch Spuren von Essigsäure enthielt, identifiziert wurde. Außerdem zeigte eine dünnschichtchromatographische Auftrennung noch folgende Substanzen:



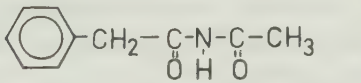
Benzylcyanid



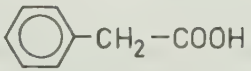
sym. Diphenyldiacetamid



Phenylacetamid



N-Acetyl-phenylacetamid



Phenylessigsäure

Hierfür sind mehrere Reaktionswege möglich:

1. Die Diacylamin-Bildung beruht auf einem Austausch der Nitril-Gruppe gegen die Carboxyl-Gruppe mit anschließender Reaktion zwischen noch vorhandenem Nitril und entsprechender Säure.
2. Benzylcyanid wird teilweise zum Amid und zur Säure verseift und reagiert anschließend mit der entstandenen korrespondierenden Säure zum Diacylamin.
3. Das bei der Verseifung entstehende Phenylacetamid ist das Zwischenprodukt bei der Bildung des symmetrischen Diphenyldiacetamids.

Der unter 1. erwähnte Reaktionsweg wurde von Colby und Dodge[10] lediglich vermutet. Es gelang uns, Acetonitril und Phenylessigsäure als die entsprechenden Nebenprodukte dieser Reaktion zu isolieren. Ihre Identität wurde durch spektrale Daten, Siedepunkt bzw. Schmelzpunkt bewiesen. Da außerdem im Ansatz Phenylacetamid enthalten war, muß gleichzeitig eine Verseifung des Benzylcyanids stattgefunden haben.
Welcher von beiden Reaktionswegen zur Bildung der korrespondierenden Säure überwiegt, kann aufgrund der erhaltenen Mengen an Nebenprodukten bzw. Zwischenprodukten nicht festgestellt werden.
Die Reaktion zwischen Nitril und entsprechender Carbonsäure wird in der Literatur erwähnt[10]. Nach Wiley und Guerrant[11] handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, die stark temperaturabhängig ist; hierin stimmen unsere Untersuchungen mit den in der Literatur erwähnten überein.
Der unter 3. angeführte Reaktionsweg erwies sich, obwohl prinzipiell durch Pyrolyse von Amiden bei 200° Diacylamine entstehen können[12], als nicht gültig, denn ein entsprechender Versuch mit Phenylacetamid lieferte überhaupt kein Diacylamin.

Die Spuren von N-Acetyl-phenylacetamid sind auf eine Nebenreaktion des entstandenen Phenylacetamids mit der Essigsäure zurückzuführen.

---

11) R.H.Wiley u. W.B.Guerrant, J.Amer.chem.Soc. 71, 981 (1949)
12) D.Davidson u. M.Karten, J.Amer.chem.Soc. 78, 1066 (1955)

3. Reihenversuche mit verschiedenen Nitrilen

Tabelle 3:

Ausgangsnitril	R^1-C-N-C-R^2 (H, O)	Reaktions-zeit	Schmp.	RF+)	Ausbeute, bez. auf einges. Nitril
	$R^1=R^2=-CH_2-$ IX	200°/24 Std.	198°	0,53	11,5 %
	$R^1=-CH_3$, $R^2=$ X	200°/24 Std.	118,2°	0,35	9,2 %
CH_3-CN	$R^1=R^2=-CH_3$ XI	200°/3 Tg.	77,8°	0,15	5 %
CH_3-CH_2-CN	$R^1=R^2=-CH_2-CH_3$ XII	200°/3 Tg.	153° - 154°	0,25	10 %
	$R^1=R^2=-CH-$ XIII	200°/24 Std.	197° - 198°	0,80	5 %
$CH_2=CH-CH_2-CN$	$R^1=-CH_3$, $R^2=-CH=CH-CH_3$ XIV	200°/24 Std.	108,8°	0,22	1,3 %

+) Fließmittel III

Tabelle 3 gibt eine vergleichende Übersicht der Ausbeuten an Diacyl-
aminen in Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und -dauer

Aus der Tabelle läßt sich entnehmen:
Aliphatische Nitrile und Essigsäure reagieren zu symmetrischen Diacylaminen. Aromatische Nitrile liefern, sofern die Nitril-Gruppe direkt am Aromaten steht, gemischte Diacylamine. Ist die Nitril-Gruppe durch eine Methylen-Gruppe vom Aromaten getrennt, so kommt es wiederum zur Bildung von symmetrischen Diacylaminen.

Beim Einsetzen von Allylcyanid erhielten wir ein gemischtes Diacylamin, das N-Acetyl-crotonsäureamid (XIV).
Durch Verseifung entsteht aus dem Allylcyanid die Vinylessigsäure. Diese isomerisiert zur Crotonsäure unter Verschiebung der C=C-Doppelbindung in die α-β-Stellung, die mit der C=O-Doppelbindung der Carboxylgruppe in Verbindung steht (Dreikohlenstoff-Tautomerie). Die Wanderung der Doppelbindung wird besonders leicht durch Alkali bewirkt. Nach Linstead[13] kann sie oberhalb 200° auch ohne Katalysator erfolgen. Erst bei dieser hohen Temperatur reicht offenbar die Basizität des Carboxylsauerstoffs aus, um das Proton intermediär aufzunehmen.
Inwieweit diese Isomerisierung vor der eigentlichen Bildung des gemischten Diacylamins auftritt oder erst nachträglich, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Insgesamt sind nach dieser Methode entsprechende Diacylamine, die sonst nur schlecht zugänglich sind[14], relativ einfach darzustellen, wobei allerdings die Ausbeute für präparative Zwecke unbefriedigend ist.

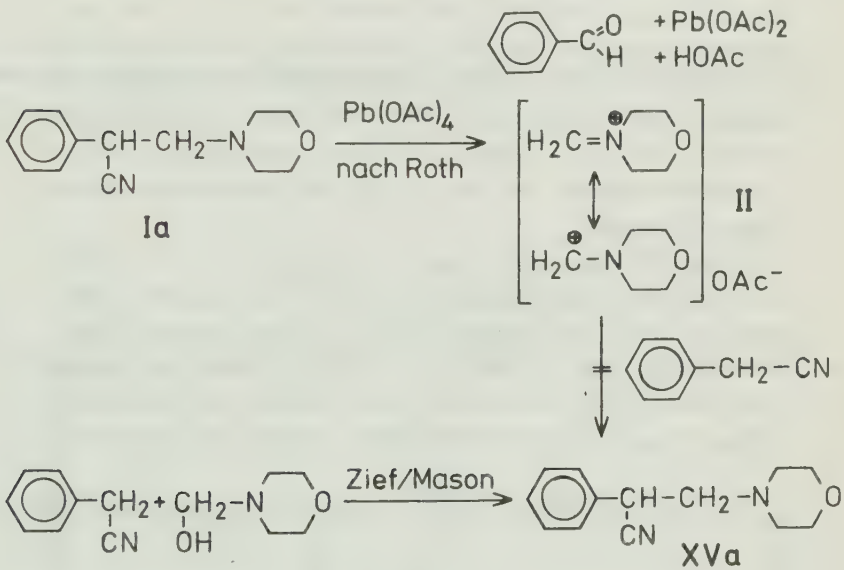
---

13) R.P.Linstead, J.chem.Soc. (London) 1930, 1603
ders. u. E.G.Noble, J.chem.Soc. (London) 1934, 614

14) A.R.Doumaux, Jr., u. D.J.Trecker, J.org.Chemistry 35, 2121 (1970)

C 2-PHENYL-3-AMINO-PROPIONITRILE

Bei der glykolanalogen Spaltung mit Phenyljodosodiacetat wurden bei Zugabe von CH-aciden Verbindungen praktisch keine Mannichbasen erhalten. Andererseits war es aber Roth[3)4)] bei der Umsetzung mit Bleitetraacetat gelungen, verschiedene CH-acide Komponenten in guter Ausbeute zu aminomethylieren. Aber auch nach dieser unter äußerst milden Bedingungen verlaufenden Reaktion konnte Benzylcyanid nicht mit dem Mannichreagens II umgesetzt werden.



Dies war unverständlich, da Zief und Mason[15)], welche die Verwendung von Nitrilen als CH-acide Komponenten bei der Mannichreaktion untersuchten, zu dem Ergebnis kamen, daß zwar normale Nitrile ungeeignet seien, aber das aktivere Benzylcyanid mit Morpholinomethanol zu der entsprechenden Mannichbase XVa reagiere. Die von den Autoren durch fraktionierte Destillation bei vermindertem Druck gewonnene,

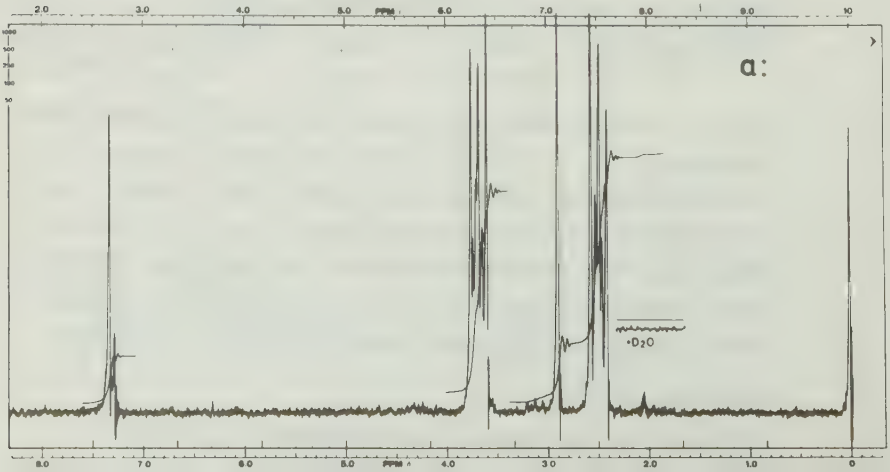
---

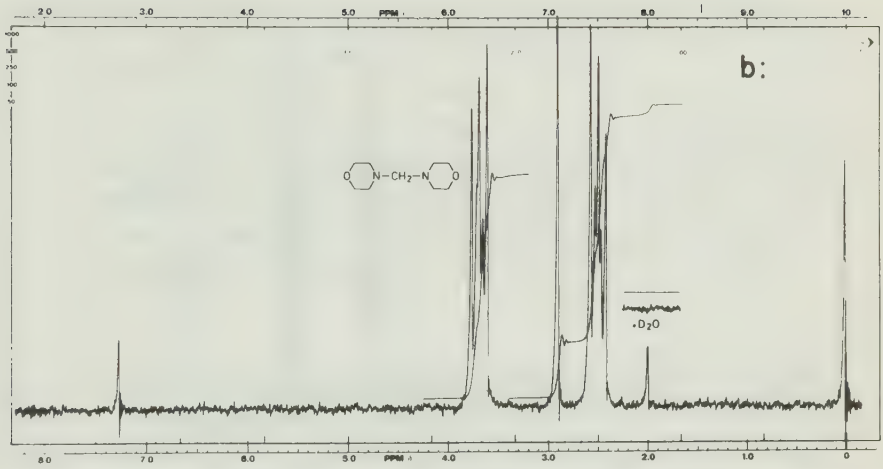
15) M.Zief u. J.P.Mason, J.org.Chemistry 8, 1 (1943)

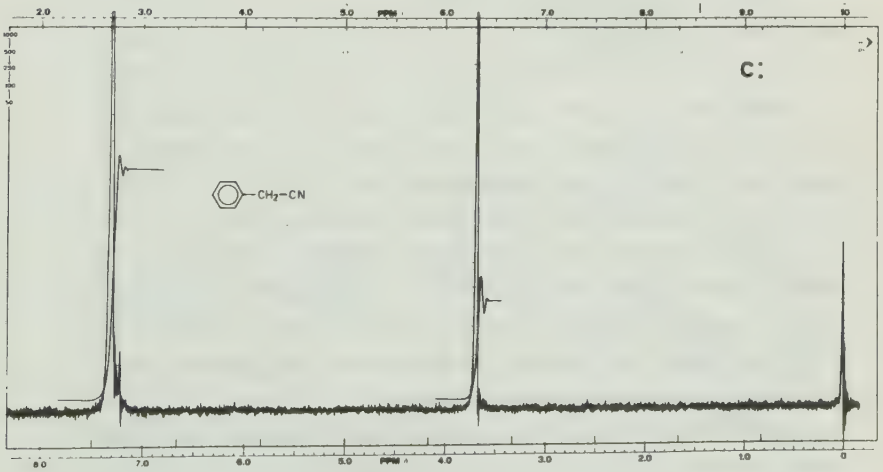
ölige Verbindung wurde durch den Siedepunkt, das Neutralisationsäquivalent und den Stickstoff-Gehalt charakterisiert. Beim Umsetzen mit Pikrinsäure entstand nur das Morpholinpikrat, was durch eine Retro-Mannichreaktion erklärt wurde.

1. Strukturaufklärung des "Zief/Mason"-Destillats

Unsere Nacharbeitung der Originalvorschrift von Zief und Mason[15] ergab, daß bei der Reaktion ein Öl mit dem angegebenen Siedepunkt entsteht. Die Annahme der Autoren jedoch, daß es sich um die Mannichbase des Benzylcyanids XVa handele, konnte nicht zutreffen. Das von uns erhaltene Destillat lieferte nämlich bei der Elementaranalyse stark schwankende Werte, die mit den für XVa berechneten nicht übereinstimmten.
Ein Vergleich der spektralen Daten zeigte, daß das NMR-Spektrum der von Zief und Mason durch Destillation gewonnenen Substanz von demjenigen des 2-Phenyl-3-morpholinopropionitril (XVa) (Abb. 5 S. 36) völlig abweicht, dagegen aber zwanglos als Kombination der Signale von Dimorpholinomethan, Benzylcyanid und Morpholin angesehen werden kann.




b:
N–CH2–N
+D2O
PPM


c:
CH2–CN
PPM

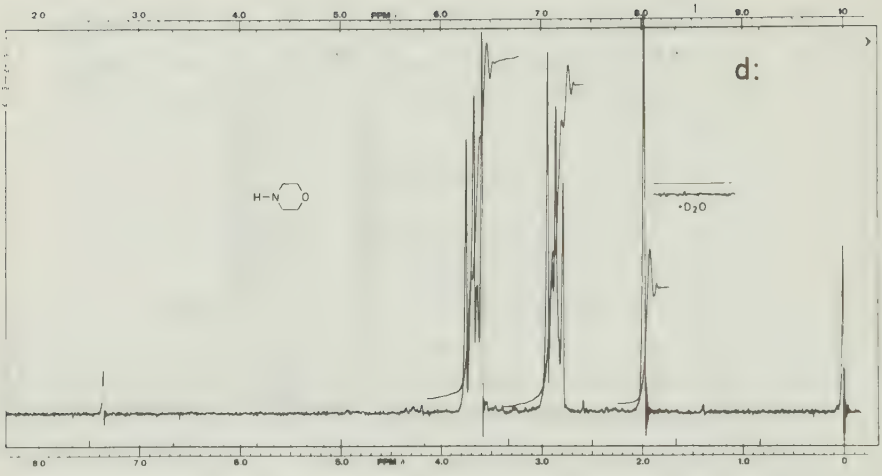


Abb. 3: NMR-Spektren in $CDCl_3$ bei 37° (60 MHz)
a: Destillat nach Zief und Mason[15)]
b: Methylen-bis-morpholin
c: Benzylcyanid
d: Morpholin

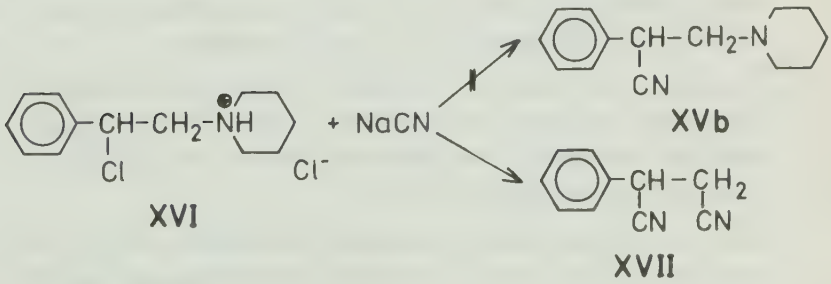
Das NMR-Spektrum (Abb. 3a) zeigt dieselben Signallagen wie Methylen-bis-morpholin (Abb. 3b). Zusätzlich erscheinen noch das Singulett der Aromatenprotonen bei δ = 7,37 und das der Methylenprotonen des Benzylcyanids. Letzteres Signal fällt unter das Multiplett der Morpholin-Protonen (Methylenprotonen neben O) bei δ = 3,68, kann aber durch die Integration erkannt werden. Ein schwaches Singulett bei δ= 2,04 weist auf Spuren von Morpholin (-NH Proton, das mit D_2O ausgetauscht werden kann).
Aus dem dünnschichtchromatographischen Verhalten des Zief/Mason-Destillats geht ebenfalls eindeutig hervor, daß das

Öl ein Gemisch darstellt, das überwiegend aus Methylen-bis-morpholin neben geringen Mengen an Benzylcyanid und Morpholin besteht.

Um die Eigenschaften der Aminonitrile kennenzulernen und gleichzeitig den Nachweis führen zu können, daß bei der Mannichreaktion die entsprechenden Basen vom Typ XV auch nicht in Spuren entstehen, sollten die 2-Phenyl-3-amino-propionitrile synthetisiert werden.

2 a. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile durch Halogen-Cyanid-Austausch

Zunächst wurde versucht, entsprechend der allgemeinen Methode nach Friedman und Shechter[16] sekundäre Alkyl-halogenide mit Alkalicyaniden in Dimethylsulfoxid zu den gewünschten Aminonitrilen XV umzusetzen. Die Reaktion mit 1-Phenyl-1-chlor-2-piperidino-äthan-hydrochlorid (XVI)[17] lieferte aber nicht das erwünschte Cyanamin XVb, sondern Phenylbernsteinsäuredinitril (XVII), wie sich aus der Elementaranalyse und dem spektroskopischen Verhalten ergab.



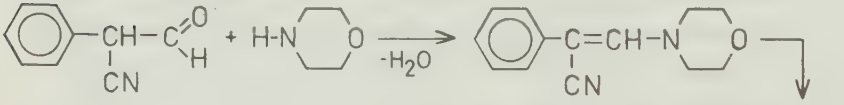
16) L.Friedman u. H.Shechter, J.org.Chemistry 25, 877 (1960)

17) H.J.Roth u. H.Schlump, Arch.Pharmaz. 296, 737 (1963)

Es erfolgt neben dem Halogen-Cyanid- noch ein weiterer Amin-Cyanid-Austausch. Dies muß auf die starke Aktivierung durch den β-Substituenten zurückgeführt werden, da beim entsprechenden Aminoalkohol unter gleichen Bedingungen kein Austausch möglich ist.

2 b. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile durch Hydrierung der Enamine

Nachdem auf dem Weg eines Halogen-Cyanid-Austausches die Aminonitrile nicht dargestellt werden konnten, wurde nunmehr Phenylcyanacetaldehyd (XVIII) zu dem Enamin XIXa umgesetzt[18] und dieses zum Cyanamin XVa reduziert.



XVIII XIXa XVa

Die Hydrierung des kristallinen Enamins XIXa gelingt bei 24stündiger Einwirkung eines Natriumborhydrid-Überschusses in wäßrigem Methanol oder auch in Dimethoxyäthan unter Zusatz von Äthanol in ca. 75proz. Ausbeute.

Das Aminonitril XVa ist kristallin, läßt sich im Vakuum unzersetzt sublimieren und bildet ein Hydrochlorid, das sich bei längerem Stehen zersetzt, während das Perchlorat praktisch unbegrenzt haltbar ist.

Beim Versuch der Darstellung eines Methojodids erfolgt Zersetzung unter Bildung von N-Dimethylmorpholiniumjodid. Die Struktur für XVa ergibt sich eindeutig aus der Elementaranalyse, dem IR- und dem NMR-Spektrum.

---

18) A.Novelli, A.P.G.V. de Varela u. J.D.Bonafede, Tetrahedron (London) 24, 2481 (1968)

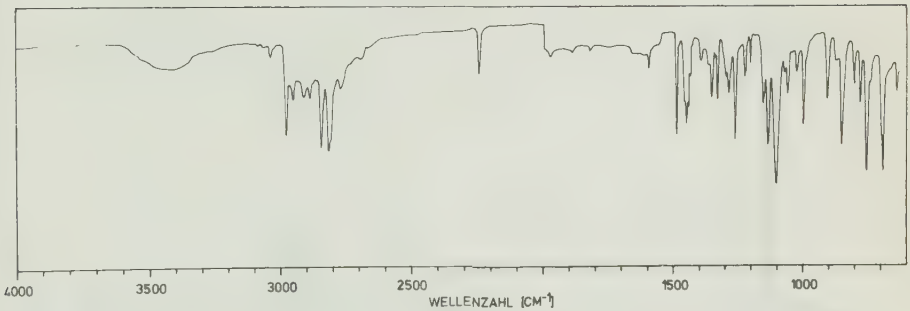


Abb. 4: IR-Spektrum von 2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa) in KBr

Im IR-Spektrum ist die Nitrilbande bei 2245 cm^{-1} vorhanden; sie ist aber im Vergleich zu der des Enaminonitrils XIXa, das bei 2185 cm^{-1} absorbiert, wesentlich schwächer. Dies stimmt mit der Beobachtung von Cross und Rolfe[19] überein, daß mit der Konjugation zur Nitrilfunktion neben der bathochromen Frequenzverschiebung um ca. 40 cm^{-1} eine wesentliche Verstärkung der Absorptionsintensität auftritt.

---

19) L.H.Cross u. A.C.Rolfe, Trans.Faraday Soc. 47, 354 (1951)

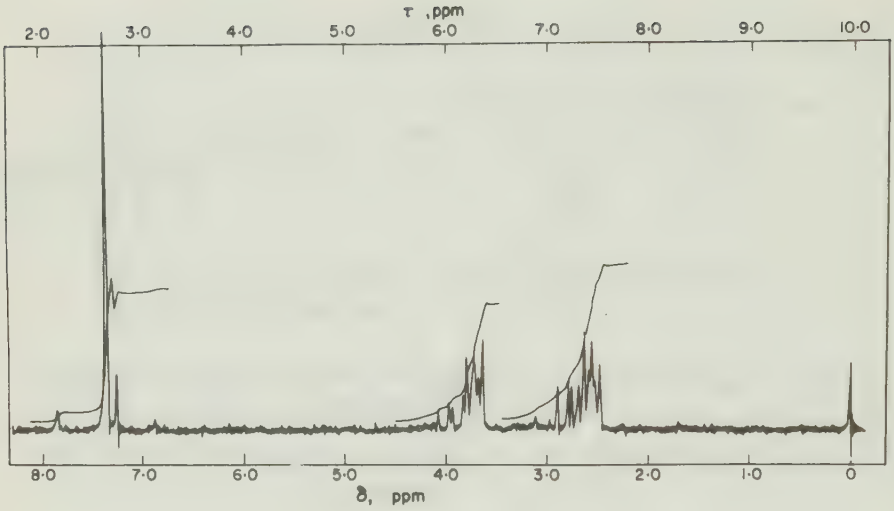


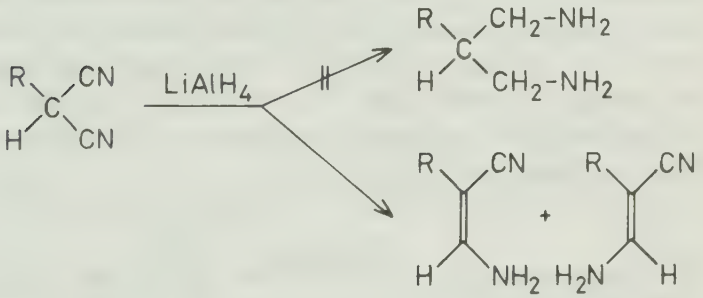
Abb. 5: NMR-Spektrum von 2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa) in $CDCl_3$ bei 37° (60 MHz)

Das NMR-Spektrum zeigt neben dem Singulett der Aromatenprotonen bei δ = 7,37 die Morpholinringprotonen als zwei Multipletts bei δ = 2,55 (Methylenprotonen neben N) und bei δ = 3,72 (Methylenprotonen neben O). Die drei Protonen der aliphatischen Kette bilden einen ABX-Spektraltyp, wobei die beiden Wasserstoffatome der Methylengruppe durch das benachbarte Asymmetriezentrum magnetisch nicht äquivalent sind[20]. Deshalb erscheint das benzylische Proton als Quadruplett bei δ = 3,95, wogegen die Methylenprotonen als AB-Teil bei δ = 2,90 und δ = 2,68 auftreten.

---

20) H.Kessler, Tetrahedron (London) 24, 1857 (1968)

Wider Erwarten gelang die Reduktion der Enaminonitrile XIXb und XIXd, die sich nur in der Aminkomponente unterscheiden, nicht analog. Auch die von Eiden und Iwan[21] zur Sättigung von ähnlichen Verbindungstypen benutzte katalytische Hydrierung von Palladium-Kohle in Dioxan bei erhöhter Temperatur war ohne Erfolg. Weitere Hydrierungsversuche unter Veränderung des pH-Wertes, der Lösungsmittel und Katalysatoren scheiterten ebenso wie die Reaktion mit Ameisensäure[22]. Gleichfalls mißlangen Hydrierungsversuche mit Diimid, einem Reduktionssystem, das durch Oxidation mit Natriummetaperjodat aus Hydrazin gebildet wird und nach Hoffman jun. und Schlessinger[23] ungesättigte Verbindungen in fast quantitativer Ausbeute hydriert.



Über ähnliche Beobachtungen berichten Sieveking und Lüttke[24], die bei der Reduktion geminaler Dinitrile mit Lithiumalanat nicht die erwarteten Diamine[25], sondern lediglich die Cyanoenamine erhielten, die gegen weitere Reduktion resistent waren.

---

21) F.Eiden u. J.Iwan, Arch.Pharmaz. 303, 612 (1970)

22) G.Opitz, H.Mildenberger u. H.Suhr, Liebigs Ann.Chem. 649, 47 (1961)

23) J.M.Hoffman jun. u. R.H.Schlessinger, Chem.Commun.1971, 1245

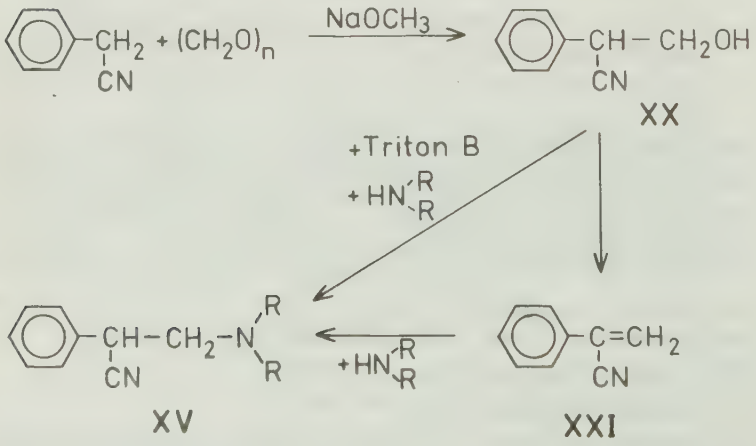
24) H.U.Sieveking u. W.Lüttke, Angew.Chem. 81, 432 (1969)

25) Z.Rappoport, The Chemistry of the Cyano group, Intersciense Publ. 1970, 326

Dies ist verständlich, wenn die Cyan-Funktion als heteroanaloge Carbonylverbindung betrachtet wird, da dann Cyanoenamine vom Typ XIX insgesamt heteroanaloge vinyloge Amidsysteme darstellen. Daß die Reduktion dennoch beim Morpholinderivat XIXa gelingt, ist offensichtlich auf die vergleichsweise geringere Basizität des Morpholins gegenüber den anderen Aminen (Unterschied ca. 3pk-Einheiten) zurückzuführen.

2 c. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile aus Atroponitril

Überraschenderweise ergab das Literaturstudium, daß z.T. "Mannichbasen" vom Typ XV, wenn auch auf anderem Wege, bereits dargestellt worden waren, obgleich sie in der Monographie von Hellmann und Opitz[26] nicht erwähnt worden waren. Stewart und Hung Chang[27] erhielten durch basenkatalytische Addition von Aminen an Atroponitril die entsprechenden Verbindungen.



26) H.Hellmann u. G.Opitz, α-Aminomethylierung, Verlag Chemie GmbH Weinheim/Bergstr. (1960)

27) J.M.Stewart u. Ch.Hung Chang, J.org.Chemistry 21,635 (1956)

Atroponitril (XXI) wurde von den Autoren nach einem US-Patent[28] hergestellt, wobei besonders die zweite Stufe, die Pyrolyse der Methylolverbindung XX, kombiniert mit einer Kurzwegdestillation, recht zeitraubend war und nur unreine, schon teilweise polymerisierte Produkte liefert.

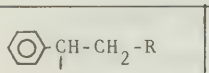
Für die Darstellung der Aminopropionitrile XV verbesserten wir das Verfahren, indem die Pyrolyse des Hydroxymethylderivats umgangen wurde. Es gelang uns, aus der Methylolverbindung XX unter Katalyse von Benzyltrimethylammoniumhydroxid am Wasserabscheider das Atroponitril (XXI) in situ zu erzeugen und gleichzeitig mit dem entsprechenden Amin in einer Eintopfreaktion zu XV umzusetzen. Das auf diese Weise dargestellte Morpholinderivat XVa war mit dem durch Reduktion des Enamins XIXa gewonnenen Produkt identisch.

In Tabelle 4 sind die in der Eintopfreaktion dargestellten Aminonitrile aufgeführt.

---

28) Walker, U.S.Patent 2.478.990; C.A. 44, 2009 (1950)

Tabelle 4:

 XV	Schmp.°)	Rf-Wert (Fließm.VII)	IR-Bande >CH-CH$_2$- CN	Ausbeute
R=-N O XVa Base	80,2 Lit. 80-81	0,34	2245 cm^{-1}	30 %
Perchlorat	147,8			
R=-N XVb Base	45,8 Lit. 46-47	0,62 schwach. Schwanzbildg.	2240 cm^{-1}	30 %
Perchlorat	123,4			
R=-N XVc Base	34,8	0,41 starke Schwanzbildg.+)	2240 cm^{-1}	41 %
Perchlorat	112,3			
R=-N 7 XVd Base	bei RT flüssig, bei -20 farbl. Kristalle	0,72 starke Schwanzbildg.	2242 cm^{-1}	21 %
Perchlorat	123-125 (Linström)			

+) Zersetzung zu Atroponitril (Rf 0,67)

Die Aminonitrile XVb-d erwiesen sich wesentlich instabiler als XVa. Während XVa im Vakuum ohne Zersetzung sublimiert werden kann, gelingt dies bei XVb-d nicht mehr. Hier erfolgt bei der Destillation im Vakuum eine Retroreaktion zu Atroponitril und sekundärem Amin.

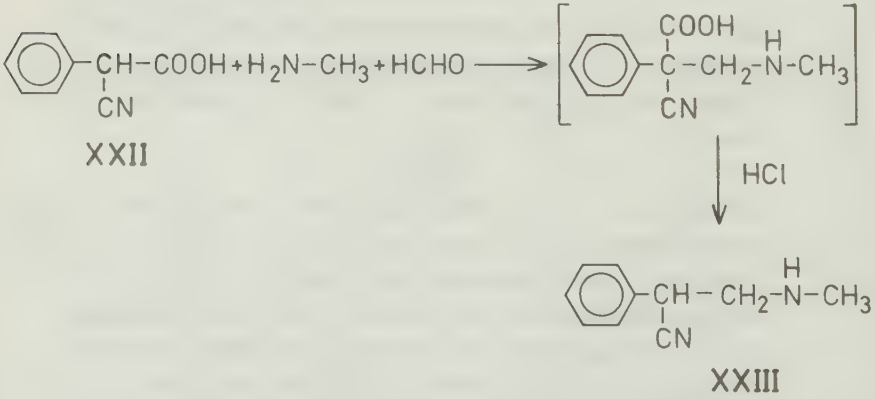
Beim Versuch der Bildung eines Methojodids erfolgt ebenfalls Zersetzung und es wird lediglich das Methojodid des zunächst gebildeten sekundären Amins erhalten.
Die Hydrochloride von XVa-d sind nur kurze Zeit beständig und zersetzen sich unter Gelbfärbung. Dagegen sind die Perchlorate von XVa-c praktisch unbegrenzt haltbar, während das Perchlorat von XVd schon nach wenigen Tagen selbst beim Trocknen über Phosphorpentoxid sich verflüssigt.

XVa zeigt bei der Dünnschichtchromatographie an Kieselgel kaum Zersetzungserscheinungen, wogegen die Schwanzbildung und Zersetzung zu Atroponitril vom Piperidin - über das Hexamethylenimin - zum Pyrrolidinderivat zunimmt.

Nachdem die Struktur von XVa gesichert war und ein dünnschichtchromatographisches Verfahren zu seinem Nachweis entwickelt, wurde nochmals die Vorschrift von Zief und Mason nachgearbeitet und eindeutig bewiesen, daß keine Spur der "Mannichbase" entstanden war. Ebensowenig kann XVa bei der Rothschen Methode nachgewiesen werden, d.h. also, daß Benzylcyanid in diesen Fällen für eine Mannichreaktion nicht CH-acide genug ist.

2 d. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile aus Phenylcyanessigsäure

Bei Einführung einer weiteren elektronenanziehenden Gruppe gelingt die Aminomethylierung aber glatt, wie die Verwendung von Diphenylacetonitril[29] zeigt. Im Hinblick auf die Darstellung der "Benzylcyanid-Mannichbasen" wäre es daher denkbar, das Benzylcyanid zur Aminomethylierung vorübergehend mit einer weiteren acidifizierenden Gruppe zu versehen, die nach der Reaktion abgespalten werden kann. In der Literatur war nur ein einziges Beispiel in dieser Richtung beschrieben. Avison und Morrison[30] hatten Phenylcyanessigsäure mit Methylamin und Formaldehyd umgesetzt und nach Salzsäurebehandlung die entsprechende Mannichbase des Benzylcyanids XXIII erhalten.



Wir untersuchten, ob dieser Einzelfall allgemeinere Bedeutung hat und ob die Reaktion auch auf cyclische sekundäre Amine anzuwenden ist.

---

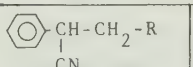
29) H.E.Zaugg, B.W.Horrom u.M.R.Vernsten, J.Amer.chem.Soc. 75, 288 (1953)

30) A.W.D.Avison u. A.L.Morrison, J.chem.Soc. (London) 1950, 1474

Tatsächlich gelang es durch Umsetzung bei 0° und 24stündiger Reaktionszeit die gewünschten Produkte zu erhalten.

Beim Zusammengeben der drei Komponenten in der Reihenfolge Phenylcyanessigsäure (XXII), cyclisches sekundäres Amin und Formaldehyd analog der Vorschrift nach Avison und Morrison[30] lagen die Ausbeuten bei etwa 10 Prozent und somit niedriger als beim "Atroponitril-Verfahren"; dafür fielen die Produkte aber sofort in hoher Reinheit an.

Ein Abändern der Reihenfolge erbrachte jedoch eine wesentliche Steigerung der Ausbeuten. Wird zuerst unter Eiskühlung dem Amin die Formaldehyd-Lösung zugesetzt und anschließend die Phenylcyanessigsäure, so liegen die Ausbeuten bei etwa 60 Prozent.

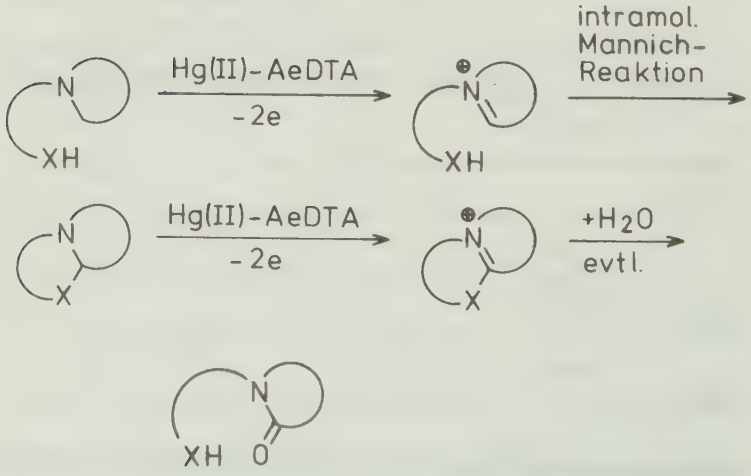
	Ausbeute Verfahren analog[30]	Ausbeute nach Abändern d.Reihenfolge	Schmp.
XVa	8,3 % d.Th.	59,1 % d.Th.	81,4°
XVb	12,1 % d.Th.	59,8 % d.Th.	46,1°
XVc	7,3 % d.Th.	63,9 % d.Th.	34,8°

Tab. 5: Vergleichende Übersicht der Ausbeuten in Abhängigkeit von der Reihenfolge der Komponenten bei der Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile aus Phenylcyanessigsäure

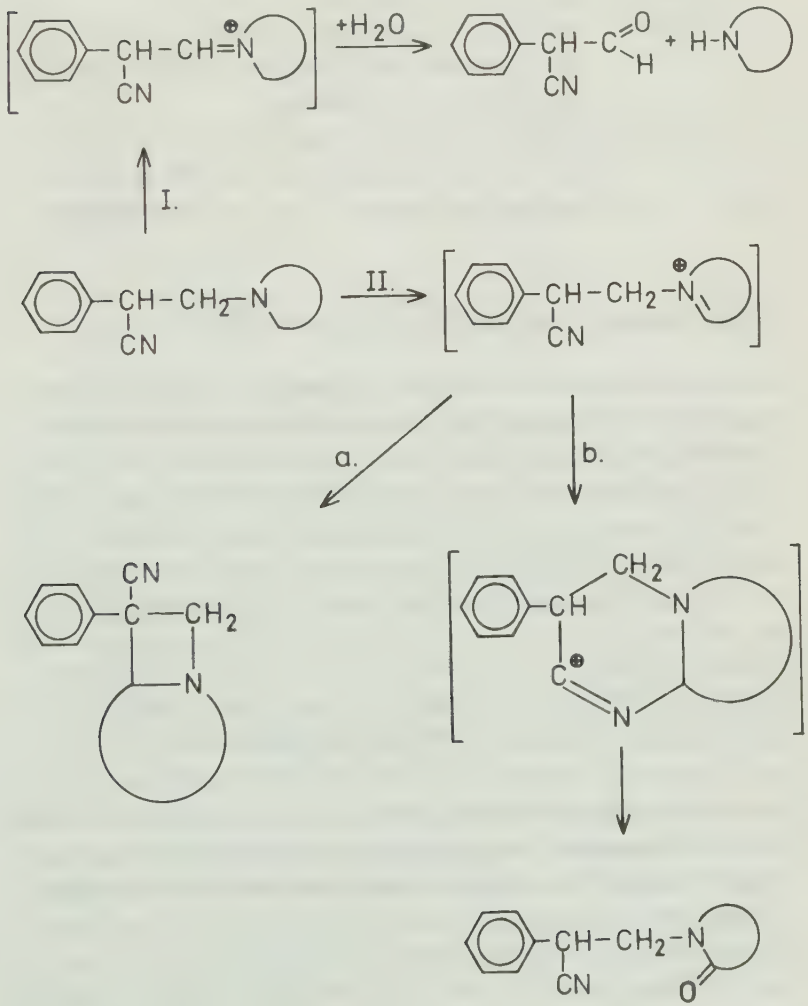
Schmelzpunkte, Mischschmelzpunkte und IR-Spektren waren identisch mit den Vergleichssubstanzen XVa-c.

D REAKTION DER 2-PHENYL-3-AMINO-PROPIONITRILE MIT QUECKSILBER(II)-ÄDTA

Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungen an cyclischen tertiären Aminen führen ganz allgemein zu Carbonium-Imonium-Verbindungen, die sich in alkalischem Milieu zu Enaminen stabilisieren können. Bei einer zusätzlichen nucleophilen Funktion in geeigneter Stellung im gleichen Molekül kann die Carbonium-Imonium-Struktur als aminomethylierendes Agens unter Nachbargruppenwirkung eine Mannichreaktion eingehen, die wiederum zu einem tertiären Amin führt. Sind die sterischen Voraussetzungen gegeben, so kann dann eine erneute Dehydrierung eintreten.



Bei der Umsetzung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile sind bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung nach den bisherigen Erfahrungen folgende Umsetzungen möglich:



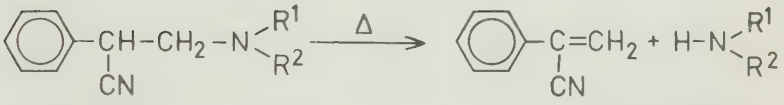
I. Die Dehydrierung verläuft in die Seitenkette. Durch anschließende Hydrolyse der offenen Methylen-Imonium-Struktur entsteht sekundäres Amin und Aldehyd.

II. Es erfolgt die Dehydrierung im Heterocyclus mit einer anschließenden Nachbargruppenreaktion.
Im Fall a. unter Beteiligung der durch die Phenyl- und die Cyangruppe aktivierten Methingruppe zu einem Vierring-Derivat.
Bei b. unter elektrophiler Addition der Cyanfunktion an die Carbonium-Imonium-Struktur und nochmaliger Dehydrierung zum Cyanolactam.

1. Umsetzung der Aminonitrile mit Hg(II)-ÄDTA

Die praktische Durchführung der Dehydrierung ergab bei der Piperidinverbindung XVb nach der Reaktion bei dünnschichtchromatographischer Kontrolle in der Basenphase nur in Spuren einen neuen Fleck und in der Neutralfraktion eine Substanz mit demselben Rf-Wert wie Phenylcyanacetaldehyd. Vergleichende Versuche mit authentischem Phenylcyanacetaldehyd, der auch auf der DC-Platte mit Eisen(III)-chlorid, sowohl in wäßriger, als auch in äthanolischer Lösung intensiv blauviolett detektiert wird, ergaben, daß das Dehydrierungsprodukt eine andere Struktur besitzen mußte. Dies erfuhr eine Bestätigung durch das Ausbleiben der Reaktionen mit 1,2-Dianilinoäthan und Natriumhydrogensulfit. Ebenso kann eine Weiteroxidation des Phenylcyanacetaldehyds durch Hg(II)-ÄDTA zur entsprechenden Säure ausgeschlossen werden, da bei analogen Versuchen mit Phenylcyanacetaldehyd keine Oxidationsprodukte entstanden.

Bei der Aufarbeitung des Ansatzes war es unmöglich, aus der Neutralphase diesen Stoff, eventuell ein Mercurierungsprodukt zu isolieren, da sehr viel Atroponitril enthalten war.



Aminonitril Atroponitril Amin

Hieraus muß geschlossen werden, daß zur Hauptsache eine Zersetzung der Ausgangssubstanz durch eine β-Eliminierung erfolgt ist und keiner der eigentlichen Dehydrierungs-Reaktionswege in nennenswerterweise beschritten wurde.

Dies zeigt sich noch deutlicher beim Hexamethyleniminderivat XVd, wo überhaupt nur Atroponitril und sekundäres Amin als Reaktionsprodukte erhalten werden konnten.

Beim Morpholin-Abkömmling XVa wurde dagegen noch eine andere Verbindung erhalten; es war aber auch hier aufgrund der geringen Quecksilberabscheidung von vornherein unwahrscheinlich, daß ein Dehydrierungsprodukt vorlag.

Bei den verschiedenen Ansätzen wurden zwischen 2,5 und 20 Prozent des eingesetzten Quecksilberoxides verbraucht, was einer unspezifischen Oxidation entspricht, da in keinem Fall mindestens zwei Oxidations-Äquivalente verbraucht wurden. Daraus folgt, daß bei diesen Aminonitrilen praktisch keine Dehydrierung eintritt und die Nitril-Funktion keinen Nachbargruppeneffekt zeigt.

2. Bildung eines Cyclopropan-Derivates

Das Reaktionsprodukt aus dem Ansatz des Morpholinderivats XVa wurde aufgrund der Elementaranalyse und spektralen Verhaltens als Cyclopropan-Derivat XXIV erkannt.

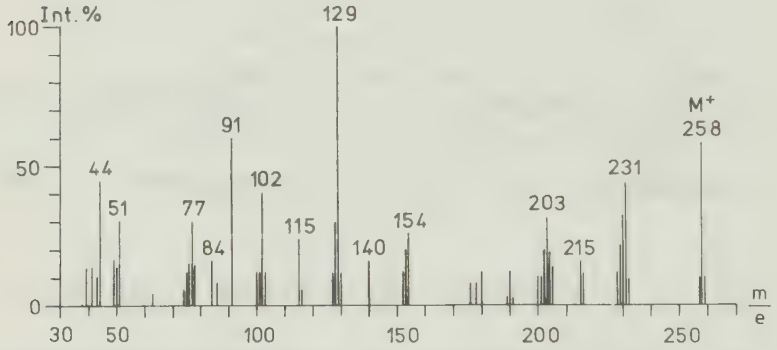
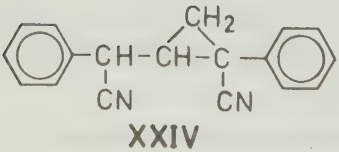
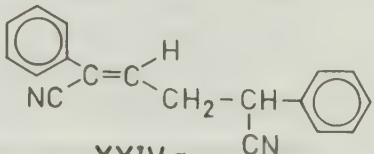


Abb. 6: Massenspektrum von XXIV

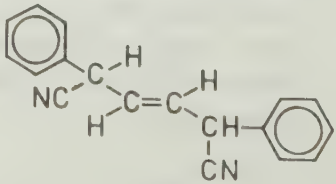
Aufgrund des Massenspektrums, welches das Molekulargewicht von 258 angab und der elementaren Zusammensetzung kamen folgende Strukturen in Frage:



XXIV



XXIVa



XXIVb

Der Ausschluß der offenkettigen Strukturen ist mit Hilfe des Kernresonanzspektrums möglich, da zwischen olefinischen und Cyclopropan-Protonen hier leicht unterschieden werden kann.

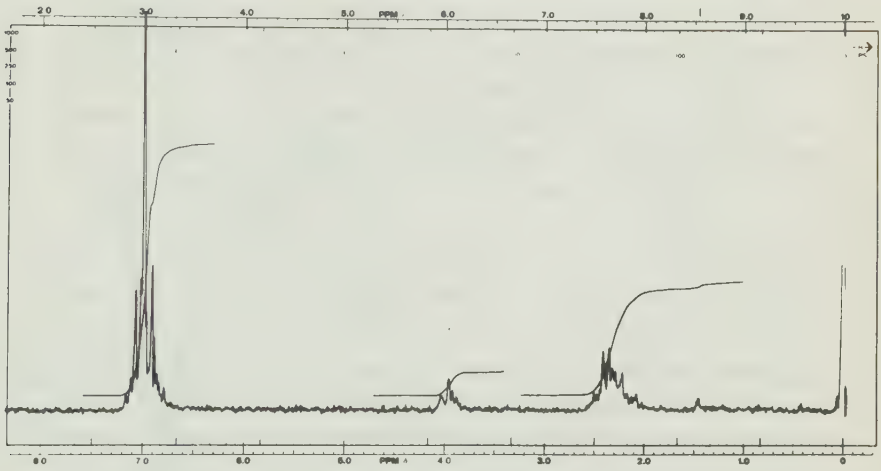


Abb. 7: NMR-Spektrum von XXIV in $CDCl_3$ bei 37° (60 MHz) (Reg. Bereich verschoben: 20 Hz)

Da im Bereich von δ= 5,8-6,8 ppm keine Signale liegen, scheiden XXIVA und XXIVB als mögliche Konstitutionen aus. Allerdings läßt die Lage der beiden Multipletts keine sichere Aussage bezüglich der Cyclopropan-Protonen, die bei δ = 2,62 ppm und δ = 4,29 ppm erscheinen und ein Intensitätsverhältnis von 1:3 zeigen, zu. Die breiten Formen deuten lediglich darauf hin, daß ein Stereoisomerengemisch vorliegt. Das Signal für die aromatischen Protonen bei δ = 7,31 ppm erscheint ebenfalls breit und stark aufgespalten. Den Beweis für die Cyclopropanstruktur lieferte aber die Nah-IR-Spektroskopie.

Die Nah-IR-Spektroskopie kann zur Identifizierung von Cyclopropanen herangezogen werden, wenn wenigstens eine Methylengruppe im Cyclopropanring enthalten ist. Im Nah-IR-Bereich zeigen sie zwei spezifische Absorptionsbanden, bei ~1630-1650 mμ eine CH-Valenzschwingung und bei ~2230 mμ eine Kombinationsschwingung[31)32)].

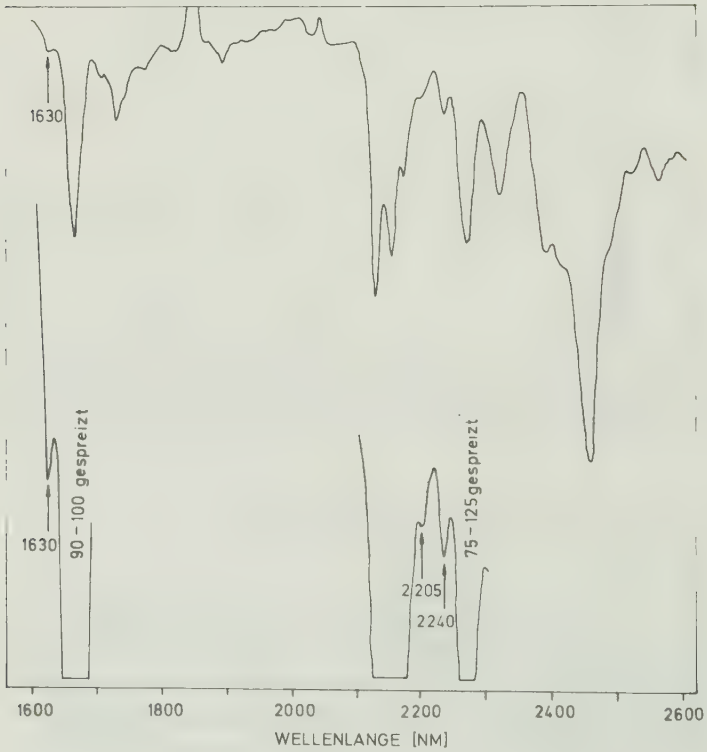


Abb. 8: Nah-IR-Spektrum von XXIV

Das Nah-IR-Spektrum wurde von einer 4,7proz. Lösung der Substanz in Chloroform bei 1 cm Schichtdicke mit einem

31) H.Weitkamp u. F.Korte, Tetrahedron (London) 20, 2125 (1964)
32) P.G.Gassman u. F.V.Zalar, J.org.Chemistry 31, 166 (1966)

Beckman DK 1 A-Gerät aufgenommen. Die für die CH_2-Gruppen des Cyclopropans charakteristischen Absorptionsbanden sind bei 1630 mμ und 2240 mμ zu erkennen. Die Wellenlängenabweichung des Gerätes ist bei diesen Werten berücksichtigt. Die Intensität und das Intensitätsverhältnis entspricht den Erwartungen.
Mittelständige Olefine absorbieren in dem angegebenen Bereich nicht. Lediglich endständige olefinische CH_2-Gruppen geben Banden in fast gleicher Lage mit vergleichbarer Intensität, d.h. sie lassen sich im Nah-IR-Spektrum nicht ohne weiteres von Dreiring-CH_2-Gruppen unterscheiden, können aber aufgrund des NMR-Spektrums ausgeschlossen werden.

Für die Bildung des Cyclopropan-Derivates müssen folgende Möglichkeiten diskutiert werden:
Die Dreiringverbindung ist entweder ein Reaktionsprodukt des 2-Phenyl-3-morpholino-propionitrils (XVa) oder das Resultat einer Dimerisierung von Atroponitril (XXI), welches unter den Bedingungen der Quecksilber(II)-ÄDTA-Behandlung entsteht.

Ersteres war von vornherein wenig wahrscheinlich, weil der Quecksilber(II)-ÄDTA-Verbrauch zu gering war, um die erhaltene Ausbeute an Cyclopropanderivat zu realisieren.

Zur Klärung der Frage wurde daher frisch destilliertes Atroponitril, das nach der Original-Vorschrift aber nicht völlig rein erhalten wird, unter gleichen Bedingungen mit dem Dehydrierungsreagens umgesetzt. Auch dabei wurde das Cyclopropan-Derivat XXIV erhalten, ohne das praktisch eine Quecksilber-Abscheidung eingetreten wäre. Der dünnschichtchromatographische Vergleich des eingesetzten Atroponitrils mit dem "Dehydrierungsansatz" zeigte qualitativ gleiches Aussehen. Während aber der Fleck der Cyclopropanverbindung in der Ausgangssubstanz nur eben sichtbar war, trat er im "Dehydrierungsansatz" sehr viel intensiver auf.
Dieses Ergebnis läßt vermuten, daß bei der thermischen Be-

lastung des Aminonitrils eine Amineliminierung eintritt, wobei das entstehende Atroponitril dimerisiert. Als Katalysator können dabei prinzipiell das Amin als auch der Quecksilberkomplex fungieren.

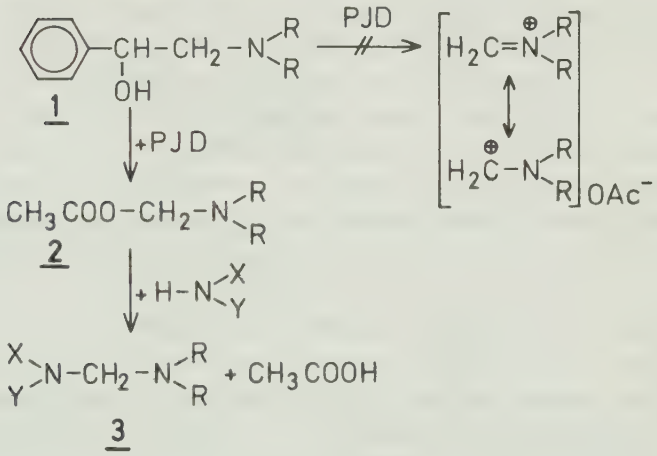
Es erhebt sich nun die Frage, weshalb nur das Morpholin-Derivat XVa zur Cyclopropanverbindung XXIV führt, nicht aber die anderen analogen Aminonitrile XVb und XVd? Dies kann mehrere Gründe haben. Zunächst ist der Quecksilber-Verbrauch bei diesen Verbindungen etwa 7mal höher, d.h. es muß - im Gegensatz zum Morpholinabkömmling - mit einer merklichen, wenn auch eventuell unspezifischen Dehydrierung gerechnet werden. Dies ist um so überraschender, als die Amineliminierung bei allen Aminonitrilen schneller verläuft als beim Morpholinderivat. Offensichtlich führt bei den analogen Aminonitrilen die konkurrierende Dehydrierung zu einer Verminderung der Atroponitril-Konzentration durch Amineliminierung. Eine Erklärung, daß überhaupt keine Dreiringverbindung entsteht, ist eventuell aus den Aminen herzuleiten, die um ca. 3 pk-Einheiten basischer sind als Morpholin und eventuell als Dimerisationsinhibitoren wirken können.

Daß die Reaktion von der Aktivität der Doppelbindung abhängt, zeigt sich im Ausbleiben dieser Reaktion mit Zimtsäurenitril als Substrat.

Den Reaktionsmechanismus betreffend können zunächst keine Aussagen gemacht werden, zumal u.W. in der Literatur kein ähnlicher Fall der Cyclopropanbildung beschrieben ist. Wahrscheinlich ist aber die Katalyse durch Schwermetallkomplexe.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Umsetzung von Phenyljodosodiacetat mit N-tertiären α -Aminoalkoholen 1 ergab, daß sich dieses "glykolspaltende Reagens" grundsätzlich wie Bleitetraacetat verhält, aber eine bedeutend geringere Spaltungsgeschwindigkeit aufweist.

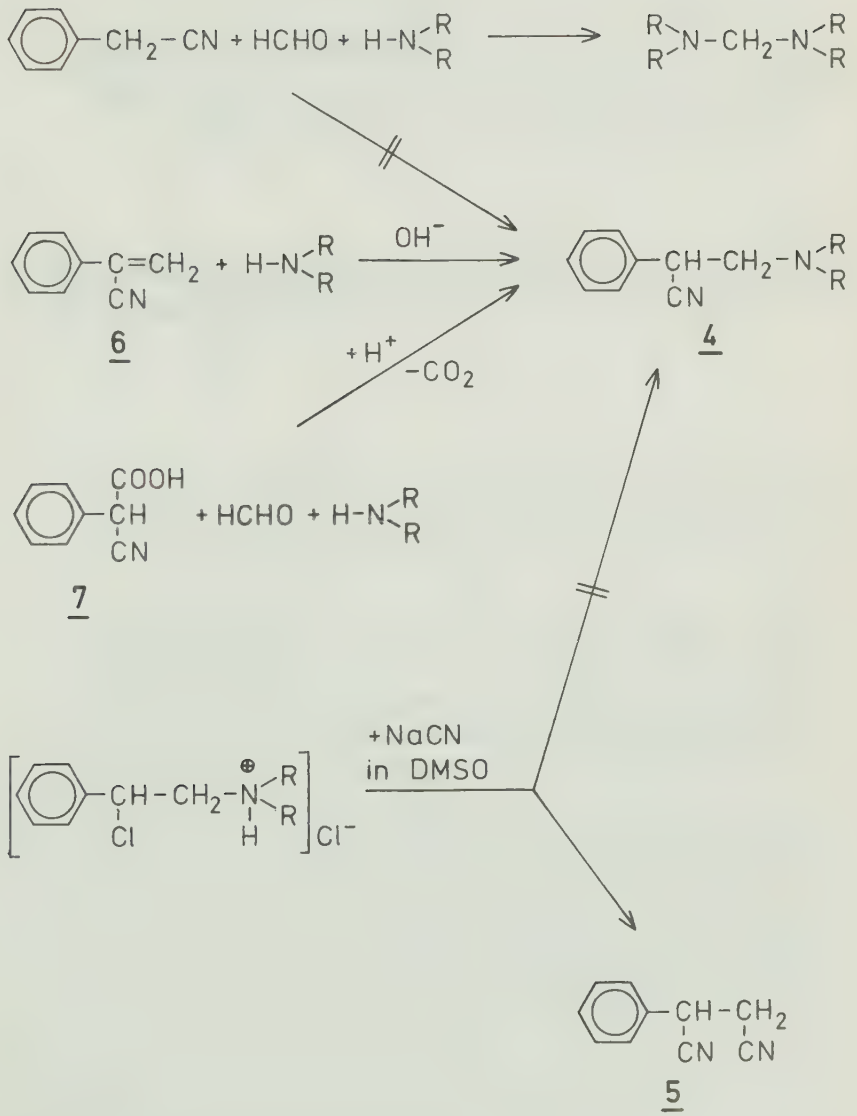


Als Reaktionsprodukt entsteht neben Aldehyd und Essigsäure ein aminomethylierendes Agens, wie der Umsatz mit NH-aciden Verbindungen zu entsprechenden N-Mannichbasen beweist. Bei Zugabe CH-acider Komponenten lassen sich dagegen keine analogen Produkte fassen. Aufgrund dieses Verhaltens und der leichten thermischen Zersetzlichkeit des Mannichreagens zu Formaldehyd muß geschlossen werden, daß die Phenyljodosodiacetat-Spaltung nicht zu

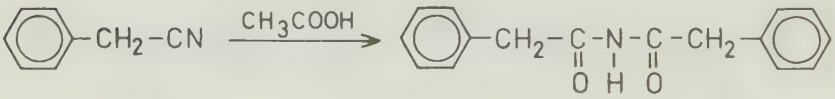
Carbonium-Imonium-Verbindungen führt, sondern die nicht-polaren, weniger reaktionsfähigeren Aminomethylacetate 2 entstehen. Für eine präparativ brauchbare Geschwindigkeit ist eine Temperaturerhöhung bei der Spaltung notwendig, jedoch zeigt dann das Phenyljodosodiacetat einen Verlust der Oxidationsspezifität und greift sowohl das Aminomethylacetat wie auch eventuell gebildete Mannichbase 3 an.

Bei der unabhängigen Synthese von Mannichbasen mit NH- und CH-aciden Komponenten zum Konstitutionsbeweis der Aminomethylierungsprodukte aus der Spaltung bzw. als Vergleichssubstanzen für die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionsansätze wurde ermittelt, daß entgegen Literaturangaben eine Mannichreaktion mit Benzylcyanid als CH-acider Komponente nicht möglich ist. Das beschriebene Produkt erwies sich als Gemisch mit dem Hauptanteil Aminal ohne eine Spur der Mannichbase.

Daher wurden Synthesen für die ursprünglich postulierten 2-Phenyl-3-amino-propionitrile 4 ausgearbeitet. Die übliche Standard-Methode des Halogenid-Cyanid-Austausches in Dimethylsulfoxid versagt hier, da gleichzeitig noch ein Aminaustausch zum Dinitril 5 eintritt.
Dagegen gelingt die basenkatalysierte Anlagerung des sekundären Amins an Atroponitril (6) oder die Mannichreaktion von Phenylcyanessigsäure (7) mit anschließender Decarboxylierung.


CH2-CN + HCHO + H-N(R,R)
R2N-CH2-N(R,R)
C=CH2 + H-N(R,R)
CN
OH⁻
6
+H⁺
-CO2
CH-CH2-N(R,R)
CN
4
COOH
CH
CN
+HCHO + H-N(R,R)
7
+NaCN
in DMSO
CH-CH2-N(R,R)
Cl H
Cl⁻
CH-CH2
CN CN
5

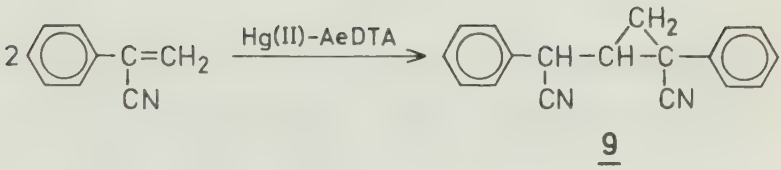
Beim Versuch der Umsetzung von Phenyljodosodiacetat mit α-Aminoalkoholen in Benzylcyanid resultierte ein kristallines Produkt, das als symmetrisches Diphenyldiacetamid (8) erkannt wurde. Durch genaue Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, daß es sich dabei um eine Reaktion hochkonzentrierter Essigsäure mit Benzylcyanid handelt.



8

Modellversuche an einer Reihe von verschieden substituierten Cyaniden ergaben jeweils die Bildung von Diacylaminen, wobei die Ausbeute allerdings relativ gering war.

Bei dem Versuch der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile trat erwartungsgemäß unter den Reaktionsbedingungen eine weitgehende Zersetzung der labilen Substanzen unter β-Eliminierung ein. Aus dem Ansatz des Morpholino-Derivats entstand eine kristalline Substanz, die später bei entsprechender Behandlung des Atroponitrils allein ebenfalls gewonnen werden konnte. Es handelt sich, wie aufgrund elementaranalytischer und spektroskopischer Daten gesichert werden konnte, um das Cyclopropanderivat 9, das nach dem NMR-Spektrum zu urteilen als Stereoisomerengemisch vorliegt.



9

Diese Reaktion ermöglicht eine einfache Cyclopropan-Synthese besonders hoch aktivierter Olefine unter Schwermetallkatalyse.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte

Sofern nichts anderes vermerkt, wurden Schmelzpunkte im Mettler FP 1 ermittelt und sind unkorrigiert angegeben.

Die Elementaranalysen wurden in den Mikroanalytischen Laboratorien Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und im Pharmazeutischen Institut der FU Berlin ausgeführt.

Molekulargewichtsbestimmungen

Die Mol.Gew. wurden massenspektrometrisch mit einem CH 7 Varian MAT und einem MS 9-Furnia-AEI-Gerät (Manchester) ermittelt.

Infrarot-Absorptionsspektren

Die Messungen erfolgten im Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 237. Öle wurden in Chloroform, feste Stoffe als KBr-Preßlinge oder ebenfalls in Chloroform gemessen.

NMR-Spektroskopie

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian-Gerät Typ A-60A bei 60 MHz aufgenommen. Als innerer Standard diente TMS. Die Angaben erfolgten in der δ_{ppm}-Skala.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Gearbeitet wurde mit einer Grundausrüstung der Fa. DESAGA, Heidelberg. Es wurden Glasplatten verwendet, die mit Kieselgel G "Merck", angeschlämmt mit Natronlauge verschiedener Konzentration, beschichtet waren (KG + NaOH), außerdem DC-Alufolien mit Kieselgel F_{254} "Merck" (MF) sowie DC-Alufolien mit Kieselgel $F_{254/366}$ "Woelm" (WF).
Die Platten wurden 1 Stunde bei 110° im Trockenschrank aktiviert. Die Laufstrecke betrug 10 bzw. 15 cm. Die Rf-Werte wurden jeweils aus fünf Versuchen gemittelt.

Fließmittel:

I Aether/Aceton (80:20)
II Aceton/Petrolaether (50-70°) (15:85)
III Chloroform
IV Aceton/Wasser/Petrolaether (50-70°) (75:0,5:25)
V Methanol/conc. Ammoniak (100:5 Tropfen)
VI Chloroform/Äthanol(99proz.)/conc.Ammoniak (40:60:2)
VII Aceton/Petrolaether(50-70°) (20:80)

Detektion:

a. UV-Löschung bei 254 nm
b. Joddampf[33]
c. Dragendorff's-Reagens, modifiziert nach THIES und REUTHER[34], und Nachsprühen mit 0,1n-H_2SO_4.
d. Gesättigte 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung in 2n-HCl[35].

---

33) Vgl. F.Moll, Arch.Pharmaz. 296, 205 (1963)
34) H.Thies u. F.W.Reuther, Naturwissenschaften 41, 230 (1954)
35) E.Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York, 1967, S. 827

A PHENYLJODOSODIACETAT ALS "GLYKOLSPALTENDES REAGENS"

1. Darstellung der Aminoalkohole

1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1) und
1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) wurden durch Aminolyse von Styroloxid mit den entsprechenden sekundären Aminen dargestellt[36]. Die Konstanten entsprachen den Literaturangaben.

2. Ausführung der Spaltung von 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) mit Phenyljodosodiacetat

Je 0,005 mol 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) und Phenyljodosodiacetat wurden in 20 ml abs. Benzol suspendiert und unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80° Ölbadtemperatur bis zum Reaktionsende magnetisch gerührt. Dabei wurde kontinuierlich Stickstoff durch das Gemisch geleitet. Der Stickstoffstrom wurde nach Austritt aus dem Reaktionsgefäß mit wenigen ml Wasser gewaschen.
Reaktionsdauer: 20 Std. (Reaktionsende durch Tüpfeln mit Kaliumjodid/Stärke ermittelt).
Nach beendeter Reaktion wurde die benzolische Lösung mit 3mal 10 ml 5proz. Salzsäure geschüttelt und die benzolische Schicht zur Prüfung auf Benzaldehyd verwandt (s.u.). Die wäßrige Phase wurde mit 5proz. Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Aether extrahiert. In den Aetherauszügen fiel unveränderter α-Aminoalkohol an.

---

36) H.J.Roth u. A.Brandau, Arch.Pharmaz. 292, 761 (1959)

Die Prüfung auf die Bildung des Aminoxids erfolgte aus dem Gesamtansatz mit dem Fließmittel VI[37] und verlief im Vergleich mit authentischem Material eindeutig negativ.

Nachweis von Benzaldehyd

Der Nachweis erfolgte dünnschichtchromatographisch mit Chloroform als Fließmittel und Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung[35].

Nachweis des Formaldehyds

Im Waschwasser des Stickstoffstromes wurde die Probe nach Friese und Richtsteiger[38] durchgeführt.

Nachweis des sekundären Amins

Der Gesamtansatz wurde dünnschichtchromatographisch entsprechend[33] auf die Bildung von Morpholin geprüft. Seine Entstehung konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.

Nachweis der Weiteroxidation des entstandenen Formaldehyds über Ameisensäure zum Kohlendioxid durch Phenyljodosodiacetat

Der Stickstoffstrom wurde in ein Gärröhrchen geleitet, das mit frischbereitetem 5proz. Barytwasser gefüllt war. Nach wenigen Minuten war eine deutliche Trübung von Bariumcarbonat zu erkennen.

Versuch eines Nachweises von N-Acetyl-morpholin (VIII)

Versuch, das als aminomethylierende Agens formulierte Morpholinomethyl-acetat (VII) als N-Acetyl-morpholin durch

---

37) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 300, 339 (1967)

38) W.Friese u. F.Richtsteiger, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 81, 85 (1940)

Destillation des Gesamtansatzes nachzuweisen, mißlangen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb eine schwarze, teerartige Masse zurück, aus der jedoch bei weiterer Destillation kein Öl mit dem in der Literatur für N-Acetylmorpholin angegebenen Siedepunkt $_8$ 103° [7] erhalten wurde.

3. Die Spaltung der N-tert.-Aminoalkohole mit Phenyljodosodiacetat und anschließende Umsetzung mit NH-aciden Komponenten wie Isatin, Theophyllin, Phthalimid und Benzamid zu den Aminomethylierungsprodukten erfolgte nach folgender, am Beispiel des N-Morpholino-methylisatins (III) erläuterten Vorschrift

0,207 g (0,001 mol) 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1), 0,147 g (0,001 mol) Isatin und 0,322 g (0,001 mol) Phenyljodosodiacetat wurden in 20 ml abs. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß im Ölbad magnetisch gerührt. Das Reaktionsende wurde durch Tüpfeln mit Kaliumjodid/Stärke ermittelt.

Reaktionsdauer (40-50° Ölbadtemp.): 40-50 Stunden
der Ansatz war trübe.
(80-90° Ölbadtemp.): 10-12 Stunden
der Ansatz war klar.

Zur Prüfung auf Entstehung von Formaldehyd wurde kurze Zeit ein Stickstoffstrom durch das Reaktionsgemisch in eine Vorlage mit Wasser geleitet (s. S.61), zum Nachweis von Kohlendioxid in ein Gärröhrchen mit Barytwasser (s. S.61).

Nach Reaktionsende wurde der noch warme Ansatz filtriert und i. Vak. bei 20° eingeengt. Die beim Einengen schon kristallisierende Base wurde zur Entfernung des anhaftenden Benzaldehyds mit eisgekühltem Aether gewaschen und

aus Methylenchlorid/Petrolaether (60-80°) umkristallisiert.

Schmp. (2mal umkrist.): 186°; Lit.[39] Schmp. 187°
kleine, orangefarbene, würfelförmige Kristalle

Ausbeute (bez. 1x umkrist.):
40° Ölbadtemperatur: 90 mg (36,5 % d.Th.)
80-90° Ölbadtemperatur: 60 mg (24,4 % d.Th.)

IR-Spektrum (KBr): deckungsgleich mit authentischem Material.

7-Morpholino-methyltheophyllin (IV)

Ansatz und Aufarbeitung erfolgten analog der allgemeinen Vorschrift. Zu dem schmierig zähen und gelben Rückstand des eingeengten Ansatzes wurde Ligroin gegeben und die Mischung in den Kühlschrank gestellt. Nach einiger Zeit kristallisierte die N-Mannichbase in weißen Kristallen aus. Die Umkristallisation erfolgte aus wasserfreiem Benzol/Ligroin.

Reaktionsdauer (40° Ölbadtemperatur): ~ 24 Stunden
Der Ansatz war trübe und gelb gefärbt.

Schmp. (3x umkrist.): 179°; Lit.[40] Schmp. 180-181°
farblose Kristalle

Ausbeute (1x umkrist.): 32 % d.Th.

IR-Spektrum (KBr): stimmte mit Vergleichssubstanz überein.

N-Piperidino-methylphthalimid (V)

Bei der Aufarbeitung wurde die benzolische Lösung mit 3mal je 10 ml 5proz. Natronlauge gewaschen, um überschüssiges Phthalimid aus dem Ansatz zu entfernen.

---

39) H.Hellmann u. I.Löschmann, Chem.Ber. 87, 1684 (1954)
40) H.J.Roth u. R.Brandes, Arch.Pharmaz. 298, 765 (1965)

Anschließend wurde die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Schmp. (2x umkrist. aus 90proz. Äthanol): 119-120°
Lit.[41] Schmp. 119,5-120,5°

Reaktionsdauer (40° Ölbadtemperatur): 40 Stunden
Ausbeute (1x umkrist.): ~30 % d.Th.

(200°Ölbadtemperatur): 24 Stunden
Ausbeute (1x umkrist.): ~ 5 % d.Th.

DC-Untersuchung:
Sorbens: KG $_{GF\ 254}$ "Merck" + 0,2n-NaOH
Fließmittel II

Rf-Werte:	Phthalimid	0,23
(Lauf-	1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)	0,44
strecke:	1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1)	0,20
15 cm)	N-Piperidino-methylphthalimid	0,50
	(Zersetzung in Spuren)	

N-Piperidino-methylbenzamid (VI)

Nach Aufarbeitung des Ansatzes kristallisierte die N-Mannichbase nicht aus. Versuche, sie als Methojodid zu isolieren, mißlangen ebenfalls. Im dünnschichtchromatographischen Vergleich mit authentischem Material konnte sie jedoch eindeutig im Reaktionsansatz nachgewiesen werden.

Reaktionsdauer (40-50° Ölbadtemperatur): ~ 20 Stunden
DC-Untersuchung:
Sorbens: KG $_{GF\ 254}$ "Merck" + 0,1n-NaOH
Fließmittel I

---

41) H.W.Heine, M.B.Winstead u. R.P.Blair, J.Amer.chem.Soc. 78, 672 (1956)

Rf-Werte:	Benzamid	0,80
(Lauf-	1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)	0,85
strecke:	1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1)	0,83
15 cm)	N-Piperidino-methylbenzamid	0,45

Durch Abheben des im UV 254 nm detektierten Benzamidderivat-Fleckes von der Platte, anschließendes Eluieren mit Aether und nochmaliges Auftragen wurde festgestellt, daß das Aminomethylierungsprodukt sich nicht zersetzt.

4. Versuch der Darstellung eines C-Aminomethylierungsprodukts durch Spaltung von 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1) mit Phenyljodosodiacetat und anschließender Umsetzung mit Acetophenon

2,05 g (0,01 mol) 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1), 3,2 g (0,01 mol) Phenyljodosodiacetat und 1,2 g (0,01 mol) Acetophenon wurden in 20 ml abs. Benzol unter Feuchtigkeitsausschluß bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und -zeiten im Ölbad magnetisch gerührt. Anschließend wurde der Ansatz i. Vak. eingeengt und der Rückstand mit 3mal je 20 ml 10proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde in Aether aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.
Rückstand: 1,2 g farbloses Öl, das durch Siedepunkt und in der dünnschichtchromatographischen Untersuchung als Acetophenon identifiziert wurde (100 % der eingesetzten Ausgangsmenge).
Die vereinigten salzsauren Auszüge wurden mit 10proz. Natronlauge alkalisiert, mit 4mal je 50 ml Aether ausgeschüttelt, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde in wenig Aether aufgenom-

men und Chlorwasserstoff eingeleitet. Es wurde das Hydrochlorid des eingesetzten Aminoalkohols erhalten. Die Ausbeuten bezogen auf den eingesetzten Aminoalkohol in Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und -zeit s. Tabelle 2 S. 13.

DC-Untersuchung:

Der Gesamtansatz wurde mit 20 ml 5proz. Natronlauge geschüttelt und anschließend die organische Phase zur dünnschichtchromatographischen Untersuchung verwandt. Keine Bildung von ω-Piperidino-propiophenon im Vergleich mit authentischem Material.

Fließmittel V.

B DARSTELLUNG DER DIACYLAMINE

1. Spaltung von 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) mit Phenyljodosodiacetat in überschüssigem Benzylcyanid

4,17 g (0,02 mol) 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1) und 6,44 g (0,02 mol) Phenyljodosodiacetat wurden in 20 ml Benzylcyanid unter Feuchtigkeitsausschluß 20 Stunden unter Rückfluß im Ölbad gekocht. Beim Abkühlen des dunkelbraunen Reaktionsgemisches kristallisierte symmetrisches Diphenyldiacetamid (IX) aus. Die Umkristallisation erfolgte aus 99proz. Äthanol. Die Ausbeute hängt vom Zutritt der Luftfeuchtigkeit ab.
Schmp. 198°; Nadeln; Lit.[10] Schmp. 192°

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253,3) Ber.: C 75,87 H 5,97 N 5,53
Gef.: C 75,88 H 5,88 N 5,54

IR-Spektrum(KBr): 3035-3010 cm^{-1}(Aryl.),
3260 und 3170 cm^{-1}(-NH-)+)42)
1720 cm^{-1}(breit; -C-N-C-) 43)
O H O

NMR-Spektrum: 7,28 scharfes Singulett(Aromat)
(Lösungsmittel: DMSO-d_6) 3,85 scharfes Singulett (-$C\underline{H}_2$-)
10,92 breites Singulett (-N$\underline{H}$-)
mit D_2O austauschbar

+) Die Zuordnung der NH-Valenzschwingungen bei den Diacylaminen erfolgt in Anlehnung an die sekundären Amide und Laktame.

42) L.J.Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag · Darmstadt 1966, S.154

43) H.J.Hediger, Infrarotspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft · Frankfurt/Main 1971, S.111

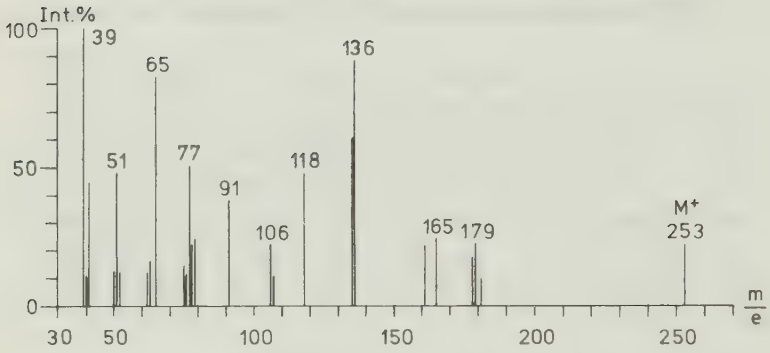


Abb. 9: Massenspektrum von IX

MS-Spektrum: Mol Peak 253
39 (100), 41 (42), 51 (44), 65 (78), 77 (47),
91 (37), 118 (47), 135 (60), 136 (85)

Nach dem Absaugen vom symmetrischen Diphenyldiacetamid wurde der Ansatz mit 3mal je 10 ml 10proz. Sodalösung ausgeschüttelt, die wäßrigen Auszüge schwach angesäuert und mit 3mal je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Umkristallisation des Rückstands aus Äthanol ergab perlmuttschimmernde Plättchen von Phenylacetamid.
Schmp. 158°; Lit.[44)45)] Schmp. 155-156°; 157°
Sublimation: 60-64°/2-3 Torr
Mischschmp. und IR-Spektrum stimmten mit der Vergleichssubstanz überein.

---

44) A.Bernthsen, Liebigs Ann.Chem. 184, 316 (1877)
45) W.Braren u. E.Buchner, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 982 (1901)

Prüfung auf Bruchstücke einer glykolanalogen Spaltung von 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1)

Nachweis von Formaldehyd

Bei einem analogen Ansatz wurden die Reaktionsdämpfe in eine Vorlage mit etwa 5 ml Wasser geleitet und hierin der Formaldehyd nachgewiesen (s. S. 61).

Nachweis von Benzaldehyd

Der Nachweis erfolgte aus dem Ansatz dünnschichtchromatographisch mit Chloroform als Fließmittel und Detektion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung (s. S.61)(WF).

Nachweis von Morpholin

Das entstandene Morpholin konnte dünnschichtchromatographisch in Spuren nachgewiesen werden (WF)(s.S.61).

Eine weitere dünnschichtchromatographische Untersuchung mit Vergleichssubstanzen zeigte, daß noch geringe Mengen Ausgangsalkohol enthalten waren, jedoch kein Aminonitril vom Typ XV gebildet worden war. Fließmittel VII (WF)

2. Umsetzung von Benzylcyanid mit Phenyljodosodiacetat

0,01 mol Phenyljodosodiacetat wurden mit 20 ml Benzylcyanid umgesetzt. Ansatz und Aufarbeitung erfolgten analog. Es wurden zu gleichen Teilen symmetrisches Diphenyldiacetamid und Phenylacetamid erhalten.

Wassergehaltsbestimmung von Phenyljodosodiacetat nach der Karl-Fischer-Methode

Die Ausführung erfolgte nach der Vorschrift des DAB 7/ BRD, die Endpunktbestimmung nach der Dead-Stop-Methode.

3. Symmetrisches Diphenyldiacetamid (IX) (Ölbad)

0,2 mol Benzylcyanid wurden mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 24 Stunden bei 200° im Ölbad magnetisch gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in kaltem 99proz. Äthanol aufgenommen und das darin unlösliche symmetrische Diphenyldiacetamid abgesaugt und mit 2mal je 50 ml Aether ausgewaschen. Der Alkohol wurde i.Vak. entfernt und der Rückstand in 50 ml Aether aufgenommen, mit 3mal je 20 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die wäßrigen Auszüge mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert und erneut mit 3mal je 30 ml Aether extrahiert. Anschließendes Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer zeigten Spuren von Phenylessigsäure.
Schmp. 77-78°; Lit.[46] 77-78°
Der Mischschmelzpunkt mit authentischer Vergleichssubstanz zeigte keine Depression. Die IR-Spektren waren deckungsgleich.
Anschließendes Ausschütteln der aetherischen Lösung mit 10proz. Sodalösung und analoge Aufarbeitung der Phasen zeigte Phenylacetamid.

---

46) L.Wolff, Liebigs Ann.Chem. 394, 43 (1912)

Ausbeute an symmetrischem Diphenyldiacetamid:

(nach 24 Stunden): 2,9 g; roh (11,5 % d.Th.)
(nach 48 Stunden): 4,7 g; roh (18,6 % d.Th.)

Bei doppelter Reaktionszeit erhöht sich die Ausbeute um etwa 60 Prozent.

Bei einem zweiten Ansatz wurde eine Destillation durchgeführt.
Sdp. 78-80°
Ausbeute: 0,5 g farbloses Destillat
Ein Vergleich der IR-Spektren mit authentischem Material zeigte, daß Acetonitril, verunreinigt mit Spuren von Essigsäure und Wasser, vorlag.

3 a. Symmetrisches Diphenyldiacetamid (IX) (Bombenrohr)

Es wurden 0,4 mol Benzylcyanid mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 24 Stunden bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Der Ansatz war gelbbraun verfärbt und beim Abkühlen kristallisierte das symmetrische Diphenyldiacetamid in langen Nadeln aus. Nach Waschen mit Aether wurden sie aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute (1x umkrist.): 5,8 g (11,5 % d.Th.)
Daten der Verbindung s. S. 67)
Nach Absaugen der Kristalle wurde der Ansatz mit 3mal je 20 ml 1M Sodalösung ausgeschüttelt, die Sodaauszüge unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit 3mal je 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und 1,8 g einer Mischung aus Phenylessigsäure/Phenylacetamid erhalten.
Die dünnschichtchromatographische Auftrennung ergab außerdem noch einen schwachen Fleck, der aufgrund der

Vergleichssubstanz als N-Acetyl-phenylacetamid identifiziert wurde. Fließmittel III (WF)
Eine Destillation des Gesamtansatzes ergab auch hier Acetonitril.
Ausbeute: 1,7 g

4. N-Acetyl-benzamid (X) (Bombenrohr)

0,4 mol Benzonitril wurden mit 10 Prozent 95proz.Essigsäure 24 Stunden bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Das überschüssige Benzonitril wurde i. Hochvak. abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Stehen im Kühlschrank. Die Umkristallisation erfolgte aus 70proz. Äthanol. Das Filtrat enthielt Spuren von Benzoesäure und Benzamid.
Schmp. 118,2°; Nadeln; Lit.[10)47)] Schmp. 115°; 120°
Ausbeute (1x umkrist.): 6,0 g (9,2 % d.Th.)

$C_9H_9NO_2$ (163,2) Ber.: C 66,24 H 5,56 N 8,58
Gef.: C 66,18 H 5,57 N 8,55

IR-Spektrum(KBr): 3265 und 3148 cm^{-1} (-NH-)
1722 cm^{-1}(breit; -C-N-C-)
O H O
1590 und 1500 cm^{-1} C=C-Val.(Aromat)

NMR-Spektrum: 2,63 (-$C\underline{H}_3$)
(Lösungsmittel: $CDCl_3$) 7,68 (Aromat)
9,19 (-N$\underline{H}$- ;mit D_2O + CF_3COOH austauschbar)

MS-Spektrum: Mol Peak 163

---

47) A.Pinner, Ber.dtsch.Ges. 25,1434 (1892)

5. Diacetamid (XI) (Bombenrohr)

0,5 mol Acetonitril wurden mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 3 Tage bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Das überschüssige Acetonitril wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand destilliert und die bei 80-81°/2,5 Torr übergehende Fraktion in Aether gelöst und unter Eiskühlung Chlorwasserstoff bis zur sauren Reaktion eingeleitet. Nach der Abtrennung des Acetamid-Hydrochlorids wurde die aetherische Lösung i. Vak. eingeengt. Anschließend erfolgte die Umkristallisation aus Aether.
Schmp. 77,9°; Lit.[48] Schmp. 78°
Ausbeute (1x umkrist.): 2,5 g (5 % d.Th.)

$C_4H_7NO_2$ (101,1) Ber.: C 47,52 H 6,98 N 13,85
Gef.: C 47,18 H 6,84 N 13,97

IR-Spektrum(KBr): 3265 und 3155 cm^{-1} (-NH-)
1730 (breit) und 1680 cm^{-1}
(breit; -C-N-C-)
O H O

NMR-Spektrum: 2,34 Singulett ($-C\underline{H}_3$)
(Lösungsmittel: $CDCl_3$) 9,49 ($-N\underline{H}-$; mit D_2O austauschbar)

MS-Spektrum: Mol Peak 101

6. Dipropionamid (XII) (Bombenrohr)

0,6 mol Propionitril wurden mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 3 Tage bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Das überschüssige Propionitril wurde i. Vak. abgezogen, der Rückstand mehrmals mit Aether versetzt und das Lösungsmittel

48) W.Hentschel, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 2394 (1890)

wieder i. Vak. entfernt. Es wurde aus Äthanol/Ligroin umkristallisiert. Im Filtrat waren noch Propionsäure und Propionamid zu etwa 10 Prozent enthalten, wie die dünnschichtchromatographische Auftrennung ergab.
Schmp. 154,3°; Lit.[49] Schmp. 153-154°
Ausbeute (1x umkrist.): 3,8 g (10 % d.Th.)

$C_6H_{11}NO_2$ (129,2) Ber.: C 55,78 H 8,58 N 10,84
Gef.: C 55,93 H 8,52 N 10,85

IR-Spektrum(KBr): 3265 und 3170 cm^{-1} (-NH-)
1725 cm^{-1} (breit; -C(=O)-N(H)-C(=O)-)

Ein Vergleichsspektrum, in $CHCl_3$ aufgenommen, zeigte eine deutliche Verschiebung der Bande bei 3170 cm^{-1} nach 3195 cm^{-1} und eine Aufspaltung der breiten Bande bei 1725 cm^{-1} in zwei Banden bei 1735 cm^{-1} und 1690 cm^{-1}.

NMR-Spektrum: 1,18 Triplett ($-C\underline{H}_3$)
(Lösungsmittel $CDCl_3$) 2,68 Quadruplett ($-C\underline{H}_2-$)
9,14 ($-N\underline{H}-$; mit D_2O + CF_3COOH austauschbar)

MS-Spektrum: Mol Peak 129

7. 2,2,2',2'-Tetraphenyl-diacetamid (XIII) (Bombenrohr)

0,1 mol Diphenylacetonitril wurden mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 24 Stunden bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Der Ansatz wurde in wenig Methylenchlorid aufgenommen, auf eine Kieselgelsäule "Merck"(20 cm Höhe, 2,5 cm Durch-

49) R.Otto u. J.Kröger, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 759 (1890)

messer) gegeben und mit Petrolaether (50-70°)/Chloroform im Verhältnis 1:1 eluiert. Nach Abtrennung des überschüssigen Diphenylacetonitrils fielen in verschiedenen Fraktionen das Diphenylacetamid und das Diacylamin an.

Diphenylacetamid:
Schmp. (2x umkrist.): 169-171°; Lit.[50] Schmp. 169°
Umkristallisation aus Äthanol/Wasser
Ausbeute: 1,0 g

2,2,2',2'-Tetraphenyl-diacetamid:
Schmp. 197,2-198,4°; Nadeln aus Äthanol; Lit.[50] Schmp. 197°
Ausbeute: 1,0 g (5 % d.Th.)

$C_{28}H_{23}NO_2$ (405,5) Ber.: C 82,94 H 5,72 N 3,45
Gef.: C 82,99 H 5,89 N 3,45

IR-Spektrum(KBr): 3238 und 3160 cm^{-1} (-NH-)
1720 cm^{-1} (breit; -C(=O)-N(H)-C(=O)-)

NMR-Spektrum: 5,64 Singulett (-C-H)
(Lösungsmittel: $CDCl_3$) 7,26 (Aromaten)
8,88 (-NH- ; mit D_2O + CF_3COOH austauschbar)

8. N-Acetyl-crotonsäureamid (XIV) (Bombenrohr)

0,3 mol Allylcyanid wurden mit 10 Prozent 95proz. Essigsäure 24 Stunden bei 200° im Bombenrohr umgesetzt. Überschüssiges Allylcyanid wurde am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand kristallisierte beim Stehen im

50) K.Hohenlohe-Oehringen, Mh.Chem. 89, 588 (1958)

Kühlschrank. Die Umkristallisation erfolgte aus Methylenchlorid/Petrolaether (50-70°).

Schmp. (3x umkrist.): 108,8°; kurze, farblose Nadeln

Ausbeute: 0,5 g (1,3 % d.Th.)

$C_6H_9NO_2$ (127,2) Ber.: C 56,66 H 7,13 N 11,01
Gef.: C 56,66 H 7,24 N 11,01

IR-Spektrum(KBr): 3235, 3190 und 3140 cm^{-1} (-NH-)
1715 cm^{-1} (breit; -C-N-C-)
O H O
964 cm^{-1} (-HC=CH- trans-Wagging-Schwingung)

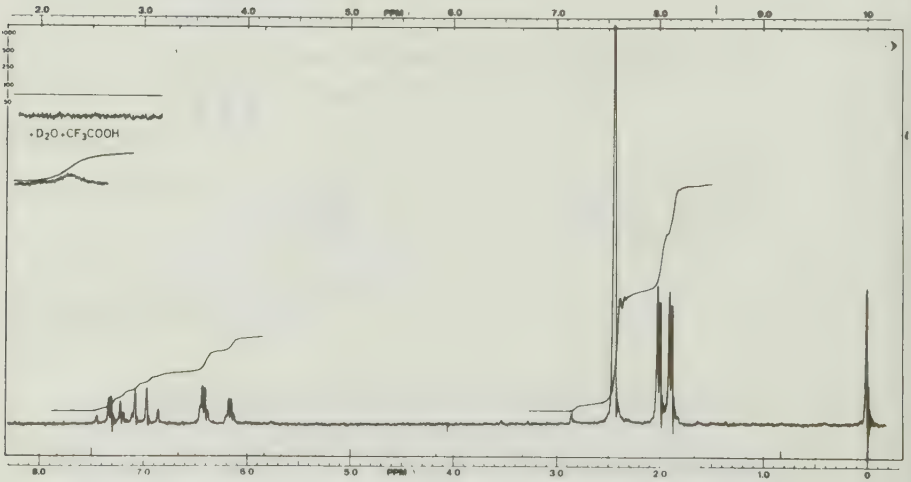
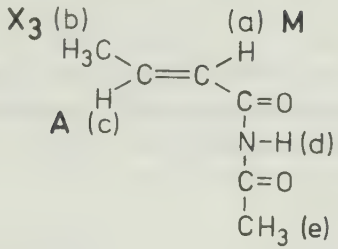


Abb. 10: NMR-Spektrum von XIV in $CDCl_3$ bei 37° (60 MHz)

NMR-Spektrum:
(Lösungsmittel: $CDCl_3$)



Bei dem NMR-Spektrum von N-Acetyl-crotonsäureamid handelt es sich um ein AMX_3-System.

Der X_3-Teil erscheint als aufgespaltenes Duplett mit dem Schwerpunkt bei δ = 1,94. Er zeigt eine geminale Kopplungskonstante $J_{(b/c)} \approx 7$ Hz und eine ciscoid allylische Kopplungskonstante $J_{(b/a)} \approx 1{,}2$ Hz.

Den M-Teil des Spektrums bilden zwei Quadrupletts mit dem Schwerpunkt bei δ = 6,29. Charakteristisch ist die große olefinische Kopplungskonstante $J_{(a/c)} \approx 15{,}5$ Hz. Sie kann als eindeutiger Beweis für das Vorliegen der Substanz in der trans-Form gewertet werden[51]. Daneben ist eine ciscoid allylische Kopplungskonstante $J_{(a/b)} \approx 1{,}2$ Hz zu sehen.

Im A-Teil erscheinen ebenfalls zwei Quadrupletts mit Schwerpunkt bei δ = 7,16, die eine große trans-olefinische Kopplungskonstante $J_{(c/a)} \approx 15{,}5$ Hz und eine geminale Kopplungs-

---

51) H.Möhrle u. R.Kilian, Tetrahedron (London) 25, 5745 (1969)

konstante $J_{(c/b)} \simeq 7$ Hz zeigen. Die Protonen $H_{(e)}$ der Methyl-Gruppe, die der Carbonyl-Funktion benachbart sind, erscheinen als scharfes Singulett bei $\delta = 2{,}44$. Das Proton $H_{(d)}$ der NH-Gruppe erscheint bei $\delta = 9{,}39$ als breites Singulett und kann mit D_2O und CF_3COOH ausgetauscht werden.
Da ein AMX_3-Spektrum vorliegt, weicht die Angabe durch den Schwerpunkt nicht wesentlich vom berechneten Wert der chemischen Verschiebung ab.

MS-Spektrum: Mol Peak 127

C DARSTELLUNG DER 2-PHENYL-3-AMINO-PROPIONITRILE

1. Versuch einer indirekten Mannichkondensation

2,07 g (0,01 mol) 1-Phenyl-2-morpholino-äthanol(1), 3,5 g (0,03 mol) Benzylcyanid und 4,5 g Bleitetraacetat wurden in Benzol nach[4] umgesetzt. In weiteren Versuchen wurde zuerst die Spaltung vorgenommen und dann Benzylcyanid zugesetzt. In keinem Fall gelang es, das Aminopropionitril nachzuweisen.

Methylen-bis-morpholin

Die Darstellung erfolgte nach[52]. Farblose Flüssigkeit; $Sdp._{12}$ 114-116°; Lit.[52] $Sdp._{10}$ 110-112°

Mol.Gew. Ber.: 186,3
Gef.: 186 massenspektrometrisch

NMR-Spektrum (s. S. 31 Abb. 3b):
3,68 Multiplett ($-C\underline{H}_2-O-$)
2,52 Multiplett ($-C\underline{H}_2-N-$)
2,93 Singulett ($\rangle N-C\underline{H}_2-N\langle$)

Ein Singulett bei δ = 2,01 zeigt eine geringe Verunreinigung mit Morpholin an (-NH-Proton, mit D_2O austauschbar).

2. Nacharbeitung der Vorschrift von Zief und Mason[15]

Die sorgfältige Reproduktion der Bedingungen ergab ein Destillat mit dem beschriebenen $Sdp._7$ 103-105°.

---

52) F.Chapman, J.chem.Soc. (London) 1949, 1631

	Gef.:	C 62,18	H 9,47	N 15,83
				N 14,83
für Mannichbase XVa	Ber.:	C 72,19	H 7,46	N 12,95
für Methylen-bis-morpholin	Ber.:	C 58,03	H 9,74	N 15,04

Eine dünnschichtchromatographische Auftrennung des Zief/Mason-Destillats ergab die Zusammensetzung aus Methylen-bis-morpholin neben geringen Mengen Benzylcyanid und Morpholin. Ein weiterer Fleck mit äußerst geringer Intensität, der nur im UV sichtbar war (Rf = 0,53; WF; Fließmittel VII), wurde nicht identifiziert.

Versuch eines HCl-Salzes

Die aetherische HCl-Lösung ergab Kristalle, die aus Äthanol/Aether umkristallisiert wurden.
Schmp. 179° (Linström)
Mischschmp. mit Morpholinhydrochlorid: 178°
Die IR-Spektren waren deckungsgleich.

3. Phenylbernsteinsäuredinitril (XVII)

26,0 g (0,1 mol) 1-Phenyl-1-chlor-2-piperidino-äthan-hydrochlorid[17] wurden in Substanz unter Rühren zu einer Suspension von 5,4 g (0,11 mol) Natriumcyanid in 50 ml Dimethylsulfoxid bei 80° (Ölbadtemperatur) zugegeben. Die entstandene braune Lösung wurde unter Rühren weitere 3 Stunden auf gleicher Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in 200 ml Wasser gegossen und wiederholt mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Waschen der vereinigten organischen Extrakte wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, 19,6 g braunes Öl, wurde fraktioniert destilliert.

1. Fraktion $Sdp._1$ 60-135°: 1,0 g farbloses Öl
2. Fraktion $Sdp._1$ 135-137°: 13,0 g farbloses Öl

Der braune Rückstand zersetzte sich bei weiterem Erhitzen. Die 2. Fraktion kristallisierte nach kurzer Zeit durch. Die Umkristallisation aus 70proz. Äthanol lieferte 11,5 g farblose, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 66-67°. Nach Sublimation i. Vak. bei 60-70°/$_{1\ mm}$:

Schmp. 68°; Lit.[53] Schmp. 68°

Rf 0,23 (Fließmittel VII, MF)

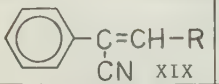
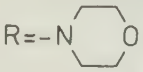
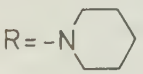
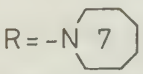
$C_{10}H_8N_2$ (156,2)	Ber.: C 76,89 H 5,16 N 17,94
	Gef.: C 76,90 H 5,12 N 17,94
IR-Spektrum(KBr):	2245 cm^{-1} scharfe Bande (-CN)
NMR-Spektrum:	7,38 Singulett (aromat.Protonen)
(Lösungsmittel: $CDCl_3$)	4,15 Triplett (>C<u>H</u>-CN)
	2,94 Duplett (-C<u>H</u>$_2$-CN)

4. Darstellung der Enamine XIX

Analog[18] wurden 0,05 mol Phenylcyanacetaldehyd[54] mit 0,05 mol sekundärem Amin in Gegenwart von 50 mg p-Toluolsulfonsäure in Benzol am Wasserabscheider umgesetzt.

---

53) D.T.Mowry, J.Amer.chem.Soc. 68, 2108 (1946)
54) R.Walther u. P.G.Schickler, J.Prakt.Chem.(2) 55, 331 (1897)

 XIX	Schleppmittel	Schmp. °)	Rf+)
 XIXa	Benzol	113 Lit.[18] Schmp.112-113	0,18
 XIXb	Toluol	99,5 Lit.[18] Schmp.99-99,5	0,38
 XIXd	Xylol	81,5	0,38

+) DC (Fließmittel VII; WF; Laufstrecke 10 cm)

Tab. 6: Übersicht der darstellten Enamine

XIXa: $C_{13}H_{14}N_2O$ (214,3) Ber.: C 72,87 H 6,58 N 13,07
Gef.: C 73,06 H 6,58 N 13,07

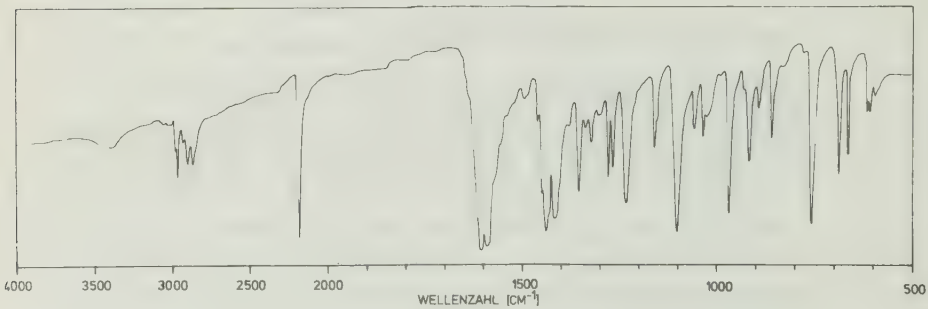


Abb. 11: IR-Spektrum von XIXa in KBr

IR-Spektrum(KBr): 2185 cm^{-1} scharfe Bande (-CN in Konjugation)

NMR-Spektrum: 7,28 Singulett (aromat. Protonen)
(Lösungsmittel: $CDCl_3$) 6,83 Singulett (=CH-N<)
3,72 Multiplett(Morpholinringpro-
tonen)

MS-Spektrum: 77 (100), 85 (85), 101 (70), 102 (90), 128 (55), 129 (55), 141 (25), 155 (75), 169 (45), 183 (40), 199 (11), 214 (75)

XIXb: $C_{14}H_{16}N_2$ (212,3) Ber.: C 79,20 H 7,59 N 13,19
Gef.: C 79,36 H 7,59 N 13,57

IR-Spektrum(KBr): 2182 cm^{-1} scharfe Bande (-CN)

XIXd: $C_{15}H_{18}N_2$ (226,3) Ber.: C 79,61 H 8,02 N 12,38
Gef.: C 79,48 H 7,78 N 12,49

IR-Spektrum(KBr): 2180 cm^{-1} scharfe Bande (-CN)

5. Reduktion von XIXa zum 2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa)

1,0 g XIXa wurden in 30 ml Dimethoxyäthan gelöst, 20 ml 99proz. Äthanol hinzugefügt und innerhalb einer Stunde unter magnetischem Rühren successive mit 1,0 g Natriumborhydrid versetzt. Unter weiterem Rühren wurden nach 3 Stunden nochmals 100 mg Natriumborhydrid zugegeben. Nach 24stündigem Stehenlassen wurde die vollständige Umsetzung dünnschichtchromatographisch festgestellt.
(Fließmittel VII; WF)

Der stark alkalische Ansatz wurde mit 2n-H_2SO_4 fast neutralisiert und das Lösungsmittel bis auf 10 ml am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2n-H_2SO_4 schwach angesäuert und 1 Stunde unter Rühren bei 70° im Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 3n-NaOH alkalisiert, 6mal mit je 30 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der ölige Rückstand kristallisierte langsam bei 0°.

Die Umkristallisation erfolgte aus Aether/Petrolaether (50-70°).
Schmp. 80,2°; Lit.[27] Schmp. 80-81°; farblose Würfel
Ausbeute: 750 mg (75 % d.Th.)
Daten der Verbindung s. Tabelle 4 S. 40 u. S. 86.

Ohne Äthanolzusatz war keine Umsetzung festzustellen. In ähnlicher Weise gelang die Reduktion in wäßrigem Methanol bei gleicher Ausbeute.

6. Versuch einer Reduktion der Enamine mit Hydrazin und Natriummetaperjodat[23]

Die Ansätze wurden in verschiedenen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen (Dioxan; Dimethylsulfoxid; Dimethylformamid; Äthanol; Methanol; Methylglykol) und in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen analog[23] durchgeführt. Bei unseren Versuchen fiel in den von den Autoren angegebenen Konzentrationsverhältnissen und in den verschiedenen Lösungsmitteln bei Zugabe von Natriummetaperjodat das im alkalischen Milieu schwer lösliche Dinatriumparaperjodat ($Na_2H_3JO_6$) aus

und die Enamine wurden unverändert zurückerhalten. Laut dünnschichtchromatographischer Untersuchung entstand in keinem Ansatz die hydrierte Base.

7. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Addition sekundärer Amine an Atroponitril (XXI)

Rohes 2-Phenyl-3-hydroxy-propionitril wurde nach[27] dargestellt. 15,0 g (0,1 mol) rohes 2-Phenyl-3-hydroxy-propionitril (XX), das einen zähen, gelben Brei bildete und noch etwas Methanol und Kochsalz enthielt, wurde mit 10,4 g (0,12 mol) Morpholin und 3 Tropfen 40proz. methanolischer Benzyltrimethylammoniumhydroxidlösung in 30 ml wasserfreiem Benzol versetzt und 4 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Es hinterblieb ein gelbes bis rotbraunes Öl, das vollständig durchkristallisierte.
Ausbeute an XVa: 7,2 g (30 % d. Th.)
Die Reinigung erfolgte über das Perchlorat, aus dem anschließend mit Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt wurde.
Die übrigen analogen Verbindungen XVb-XVd wurden auf die gleiche Weise dargestellt (Daten der Verbindungen s. Tabelle 4 S. 40 u. S. 86).

2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa)

Base	$C_{13}H_{16}N_2O$ (216,3)	Ber.:	C 72,19	H 7,46	N 12,95
		Gef.:	C 72,32	H 7,59	N 12,97
Perchlorat	$C_{13}H_{16}N_2O \cdot HClO_4$ (316,8)	Ber.:	C 49,29	H 5,41	N 8,84
		Gef.:	C 49,26	H 5,44	N 8,85

2-Phenyl-3-piperidino-propionitril (XVb)

Base	$C_{14}H_{18}N_2$ (214,3)	Ber.:	C 78,46	H 8,47	N 13,07
		Gef.:	C 78,60	H 8,44	N 13,03
Perchlorat	$C_{14}H_{18}N_2 \cdot HClO_4$ (314,8)	Ber.:	C 53,42	H 6,08	N 8,90
		Gef.:	C 53,51	H 6,01	N 8,73

2-Phenyl-3-pyrrolidino-propionitril (XVc)

Base	$C_{13}H_{16}N_2$ (200,3)	Ber.:	C 77,96	H 8,05	N 13,99
		Gef.:	C 78,21	H 7,84	N 13,90
Perchlorat	$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HClO_4$ (300,8)	Ber.:	C 51,92	H 5,70	N 9,31
		Gef.:	C 52,00	H 5,61	N 9,24

2-Phenyl-3-hexamethylenimino-propionitril (XVd)

Base	$C_{15}H_{20}N_2$ (228,3)	Base instabil, verfärbte sich nach kurzem Stehen im Kühlschrank gelblich.
Perchlorat	$C_{15}H_{20}N_2 \cdot HClO_4$ (328,8)	Ber.: C 54,79 H 6,44 N 8,52 Gef.: C 54,64 H 6,55 N 8,40

Phenylcyanessigsäure (XXII)

18,9 g Phenylcyanessigsäureaethylester wurden in 100 ml 2n-wäßriger NaOH gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung die Säure freigesetzt, die zuerst als Öl anfiel, aber bald völlig durchkristallisierte. Umkristallisiert wurde aus Aether/Petrolaether (40-60°).

Ausbeute: 13,5 g (roh; 83,8 % d.Th.)

Schmp. 88,4° (3x umkrist.). In der Literatur waren dagegen Schmp. von 74° [30] und 92° [55] angegeben. Das NMR-Spektrum und die Elementaranalyse zeigten jedoch, daß die Reinsubstanz vorlag.

$C_9H_7NO_2$ (161,2)	Ber.:	C 67,08	H 4,38	N 8,69
	Gef.:	C 67,03	H 4,33	N 8,63

IR-Spektrum(KBr): 3200-2500 cm^{-1} (breit; OH in intermolekularen Chelat-H-Brücken)
2250 cm^{-1} (-CN)
1700 cm^{-1} (-CO-)

NMR-Spektrum: (Lösungsmittel: $CDCl_3$)
7,48 Singulett (aromat.Protonen)
4,78 Singulett (-CH-Methinproton)
10,56 Singulett (-OH; mit D_2O austauschbar)

MS-Spektrum: Mol Peak 161

---

55) J.C.Hessler, A.Ch.J. 32, 127 (1904)

8. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile aus Phenylcyanessigsäure

Nach der Vorschrift von Avison und Morrison[30] wurden je 0,05 mol Phenylcyanessigsäure, sekundäres Amin und Formaldehyd umgesetzt.
Ausbeuten s. Tabelle 5 S. 43.

9. Darstellung der 2-Phenyl-3-amino-propionitrile in der Reihenfolge Amin/Formaldehyd/Phenylcyanessigsäure

0,025 mol Amin wurden mit 0,025 mol Formaldehyd unter Eiskühlung versetzt und anschließend 0,025 mol Phenylcyanessigsäure zugefügt. Die Phenylcyanessigsäure wurde dabei als Rohprodukt eingesetzt (gefällt aus Wasser; getrocknet über P_2O_5 und nicht umkristallisiert). Bei der Zugabe von Phenylcyanessigsäure trat leichte Kohlendioxidentwicklung auf. Der Ansatz wurde 24 Stunden bei 0° stehengelassen. Die Aufarbeitung erfolgte analog[30].

9 a. Morpholin als Amin-Komponente

Ausbeute: 3,2 g hellgelbes Öl, das vollständig durchkristallisierte (59,1 % d.Th.).
Schmp. $81,4^\circ$ (1x umkrist.)

9 b. Piperidin als Amin-Komponente

Ausbeute: 3,2 g hellgelbes Öl, das im Kühlschrank durchkristallisierte (59,8 % d.Th.).
Schmp. $46,1^\circ$ (1x umkrist.)

9 c. Pyrrolidin als Amin-Komponente

Ausbeute: 3,2 g schwach gelbes Öl, das bei längerem Stehen im Kühlschrank kristallisierte (63,9 % d.Th.). Schmp. 34,8° (Rohprodukt)

Die Schmp. von 9 a. - 9 c. stimmten mit den Literaturangaben überein. Die Mischschmp. zeigten mit authentischer Substanz keine Depression. Die IR-Spektren waren deckungsgleich.

D REAKTION DER 2-PHENYL-3-AMINO-PROPIONITRILE MIT Hg(II)-ÄDTA

Hg(II)-ÄDTA ist Dinatriumquecksilberäthylendiamintetraacetat, hergestellt aus Quecksilberoxid und Dinatriumäthylendiamintetraacetat.

Allgemeine Arbeitsweise für die Hg(II)-ÄDTA-Umsetzung mit Aminonitrilen

Je 0,015 mol gelbes Quecksilberoxid und Dinatrium-ÄDTA werden in 20 ml Wasser bis zur klaren Lösung magnetisch gerührt. Unter Einleiten von Stickstoff wird auf 80-90° erhitzt und eine Lösung von 0,005 mol Aminonitril in 20 ml 99proz. Äthanol zugegeben. Man beläßt 90 Minuten unter Rühren bei 80-90° und kühlt dann während 3 Stunden auf Raumtemperatur ab. Der Ansatz wird vom ausgefallenen Quecksilber und von der Äthylendiamintetraessigsäure abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit Äthanol und Aceton gewaschen und das gesamte Filtrat i. Vak. von den organischen Lösungsmitteln befreit. Die wäßrige Phase wird mit 3mal je 20 ml Methylenchlorid extrahiert, die organischen Auszüge mit 3mal je 10 ml 2proz. Salzsäure gegengeschüttelt, dann über Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt ≙ Neutralphase.

Die saure Phase wird nach Alkalisieren mit Ammoniak 3mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der Auszüge über Pottasche wird i. Vak. eingeengt ≙ Basenphase.

Zur Quecksilberbestimmung wird die Äthylendiamintetraessigsäure in verdünnter Natronlauge gelöst, das Quecksilber mit Wasser gewaschen und rhodanometrisch bestimmt.

1. Umsetzung von 2-Phenyl-3-morpholino-propionitril (XVa) mit Hg(II)-ÄDTA

1,08 g (0,005 mol) XVa, 3,24 g (0,015 mol) gelbes Quecksilberoxid, 5,58 g (0,015 mol) Dinatrium-ÄDTA (= 6 Oxid.-Äquiv.) wurden eingesetzt.
Nach 90 Minuten Reaktionszeit war der Ansatz dunkelrot gefärbt. Die Lösung war klar, da sich kaum Quecksilber abgeschieden hatte.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv.	Ber.:	100,0 ml 0,1n NH_4SCN
	Gef.:	7,8 ml 0,1n NH_4SCN
		(7,8 % d.Th.)

In der Basenphase fielen etwa 40 Prozent der Ausgangssubstanz an. Die Neutralphase enthielt neben Atroponitril (Rf 0,67; Fließmittel VII; WF) und Morpholin einen weiteren Fleck (Rf 0,33; Fließmittel VII; WF) der mit XXIV identisch war.
Ausbeute: 200 mg
Schmp. 122,6°
Nach Umkristallisationsversuchen zeigte die dünnschichtchromatographisch reine Substanz nach mäßigem Erhitzen in Aether auf der Dünnschichtplatte außer der Ausgangssubstanz mehrere Zersetzungspunkte. Beim Lösen in Methylenchlorid in der Kälte und anschließendem Fällen mit Petrolaether (50-70°) kristallisierte sie in farblosen Plättchen und Würfeln.

XXIV: $C_{18}H_{14}N_2$ (258,3)	Ber.:	C 83,70	H 5,46	N 10,84
	Gef.:	C 83,75	H 5,60	N 10,85

IR-Spektrum(KBr): 2235 cm^{-1} (schwach; -CN)
hypsochrome Frequenzverschiebung von 40 cm^{-1} (charakteristisch für -CN in gesättigter Verbindung)

MS-Spektrum: Mol Peak 258

2. Umsetzung von 2-Phenyl-3-piperidino-propionitril (XVb) mit Hg(II)-ÄDTA

1,07 g (0,005 mol) XVb, 3,24 g (0,015 mol) gelbes Quecksilberoxid, und 5,58 g (0,015 mol) Dinatrium-ÄDTA (= 6 Oxid.-Äquiv.) wurden 90 Minuten bei 80° Wasserbadtemperatur behandelt, ein zweiter Ansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur.

Ansatz (80°):

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv.	Ber.:	100,0 ml	0,1n	NH_4SCN
	Gef.:	56,1 ml	0,1n	NH_4SCN
		(56,1 % d.Th.)		

Ansatz (RT):

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv.	Ber.:	100,0 ml	0,1n	NH_4SCN
	Gef.:	29,0 ml	0,1n	NH_4SCN

Im dünnschichtchromatographischen Vergleich zeigten beide Ansätze gleiches Aussehen. Die Basenphase enthielt laut Dünnschichtchromatogramm neben wenig Ausgangssubstanz einen weiteren schwachen Fleck, der nicht identifiziert

wurde. In der Neutralphase war Atroponitril neben Spuren einer Verbindung (Rf 0,7; Fließmittel VII; WF), die sich weder mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin- noch mit wäßriger Eisenchlorid-Lösung anfärben ließ.

3. Umsetzung von 2-Phenyl-3-hexamethylenimino-propionitril (XVd) mit Hg(II)-ÄDTA

1,1 g (0,005 mol) XVd, 3,24 g (0,015 mol) gelbes Quecksilberoxid und 5,58 g (0,015 mol) Dinatrium-ÄDTA (= 6 Oxid.-Äquiv.) wurden umgesetzt.
Die Reaktion wurde bei 50° Wasserbadtemperatur durchgeführt.

Abgeschiedene Quecksilbermenge:

Für 2 Oxid.-Äquiv.	Ber.:	100,0 ml	0,1n	NH_4SCN
	Gef.:	51,0 ml	0,1n	NH_4SCN
		(51 % d.Th.)		

Der Ansatz verfärbte sich sofort dunkelrot. Wie die dünnschichtchromatographische Auftrennung zeigte, waren als Zersetzungsprodukte nur Atroponitril und das Amin entstanden.

4. Umsetzung von Atroponitril (XXI) und Hg(II)-ÄDTA

Bei üblicher Verfahrensweise wurden 0,03 mol Substanz eingesetzt und der Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur abgekühlt. Kein Verbrauch an Quecksilberoxid.

Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgte nach Vorschrift. In der Neutralphase fiel 3,1 g rotbraunes Öl an, das zum Teil beim Stehen im Kühlschrank auskristallisierte.
Ausbeute: 600 mg (15,6 % d.Th.)
Daten der Verbindung s. S. 48 f. und S. 91 f.

5. Umsetzung von Zimtsäurenitril mit Hg(II)-ÄDTA

Bei üblicher Verfahrensweise wurde von 0,03 mol Substanz ausgegangen. Der Ansatz erfolgte analog.
Verbrauch: 11,9 ml 0,1n NH_4SCN
In der Neutralphase wurden 3,6 g unverändertes Zimtsäurenitril (92,3 % der eingesetzten Menge) erhalten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) H.Möhrle u. W.Haug, Arch.Pharmaz. 300, 520 (1967)

2) H.Möhrle, Arch.Pharmaz. 300, 339 (1967)

3) H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 294, 427 (1961)

4) H.J.Roth, Arch.Pharmaz. 294, 623 (1961)

5) R.Criegee u. H.Beucker, Liebigs Ann.Chem. 541,218 (1939)

6) S.J.Angyal u. R.J.Young, J.Amer.chem.Soc. 81,5251 (1959)

7) H.Böhme, H.J.Bohn, E.Köhler u. J.Roehr,
Liebigs Ann.Chem. 664, 130 (1963)

8) Habilitationsschrift H.J.Roth, Würzburg 1960

9) R.B.Sandin u. W.B.McCormack, J.Amer.chem.Soc. 67, 2051 (1945)

10) C.E.Colby u. F.Dodge, A.Ch.J. 13, 1 (1891)

11) R.H.Wiley u. W.B.Guerrant, J.Amer.chem.Soc. 71, 981 (1949)

12) D.Davidson u. M.Karten, J.Amer.chem.Soc. 78, 1066 (1955)

13) R.P.Linstead, J.chem.Soc. (London) 1930, 1603,
ders. u. E.G.Noble, J.chem.Soc. (London) 1934, 614

14) A.R.Doumaux, Jr., u. D.J.Trecker,
J.org.Chemistry 35, 2121 (1970)

15) M.Zief u. J.P.Mason, J.org.Chemistry 8, 1 (1943)

16) L.Friedman u. H.Shechter, J.org.Chemistry 25, 877 (1960)

17) H.J.Roth u. H.Schlump, Arch.Pharmaz. 296, 737 (1963)

18) A.Novelli, A.P.G.V. de Varela u. J.D. Bonafede,
Tetrahedron (London) 24, 2481 (1968)

19) L.H.Cross u. A.C.Rolfe, Trans.Faraday Soc. 47, 354 (1951)

20) H.Kessler, Tetrahedron (London) 24, 1857 (1968)

21) F.Eiden u. J.Iwan, Arch.Pharmaz. 303, 612 (1970)

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof. Dr. H. Möhrle - die Herren Professoren und Dozenten: H. Auterhoff, E. Graf, W. Bues, Eu. Müller, W. Rüdorff (Chemie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau (Botanik); K. Hummel, E. Reinhard (Pharmakognosie); H. Krüger, G. Möllenstedt (Physik); K.-H. Frömming (Pharmaz.Technologie); R.E. Bader (Hygiene).

L E B E N S L A U F

Am 7.Oktober 1941 wurde ich, Sigrid-Annelie Dörnbrack, als Tochter des Lehrers Hans Dörnbrack und seiner Ehefrau Annelie, geb. Ahrens, in Lübeck geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in Schlag-Resdorf und Schlagsdorf in Mecklenburg kam ich im September 1956 an die Ernst-Abbe-Oberschule in Eisenach/Thüringen. Im Mai 1957 wurde ich in den humanistischen Zweig der Kaiser - Karl - Schule in Itzehoe aufgenommen und legte dort im März 1963 die Reifeprüfung ab.

Die zweijährige Praktikantenzeit in der Städtischen Krankenhausapotheke Itzehoe und in der Apotheke zur Feldschmiede in Itzehoe wurde im Frühjahr 1965 mit der pharmazeutischen Vorprüfung in Kiel abgeschlossen.

Seit dem Wintersemester 1965 studierte ich an der Eberhard - Karls - Universität in Tübingen Pharmazie und bestand im April 1969 das pharmazeutische Staatsexamen.

Im November 1969 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Professor Dr.Hans Möhrle mit der Abfassung dieser Dissertation. Seitdem bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut tätig.

Die vorliegende Arbeit fand im Sommersemester 1972 ihren praktischen Abschluß.